


**FLUORESCENCE LIFETIME-BASED IMAGING AND SPECTROSCOPY IN TISSUES AND OTHER RANDOM MEDIA****Publication number:** JP2000500228T**Publication date:** 2000-01-11**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** A61B5/00; A61B10/00; G01J3/44; G01N21/47; G01N21/64; A61B5/00; A61B10/00; G01J3/44; G01N21/47; G01N21/64; (IPC1-7): G01N21/64; A61B5/00; A61B10/00**- European:** G01N21/64F; G01J3/44B; G01N21/47S; G01N21/64P4**Application number:** JP19960510471T 19960823**Priority number(s):** WO1996US13658 19960823; US19950002746P 19950824**Also published as:** WO9708538 (A1)  
EP0846262 (A1)  
MX9801351 (A)  
EP0846262 (A4)  
EP0846262 (A0)

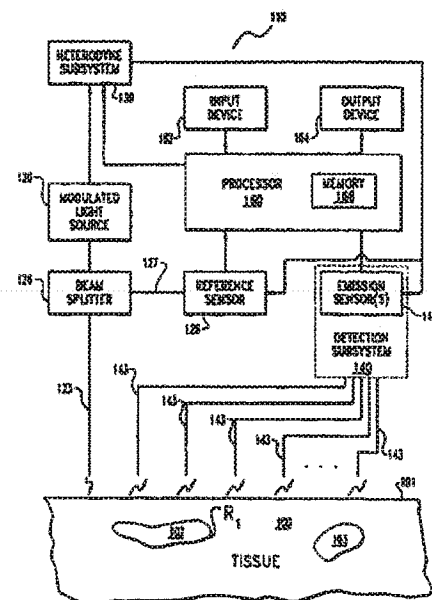
more &gt;&gt;

Report a data error here

Abstract not available for JP2000500228T

Abstract of corresponding document: WO9708538

A system and method non-invasive biomedical optical imaging and spectroscopy with low-level light is described. The technique consists of a modulated light source (120) coupled to tissue (100) of a patient to introduce excitation light. Fluorescent light emitted in response to the excitation light is detected with sensor (148). The AC intensity and phase of the excitation and detected fluorescent light is provided to a processor (160) operatively coupled to sensor (148). Processor (160) employs the measured re-emission kinetics of excitation and fluorescent light to "map" the spatial variation of one or more fluorescence characteristics of the tissue (100). The fluorescence characteristic may be provided by exogenous contrast agents, endogenous fluorophores, or both. The variations is determined by solving frequency domain diffusion equations at a number of designated points in the tissue as part of a recursive estimation algorithm. Processor (160) generates an imaging signal in accordance with the spatial variation of the fluorescence characteristic for provision to an output device (164). The output device (164) displays an image corresponding spatial variation of the fluorescence characteristic which corresponds to tissue (100) to aid in the detection and diagnosis of disease.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-500228

(P2000-500228A)

(43) 公表日 平成12年1月11日(2000.1.11)

| (51) Int.Cl. <sup>1</sup> | 識別記号  | P I           | キーワード(参考) |
|---------------------------|-------|---------------|-----------|
| G 0 1 N 21/64             |       | G 0 1 N 21/64 | Z         |
| A 6 1 B 5/00              | 1 0 1 | A 6 1 B 5/00  | 1 0 1 A   |
| 10/00                     |       | 10/00         | E         |

検査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 47 頁)

(21) 出願番号 特願平9-510471  
 (86) (22) 出願日 平成8年8月23日(1996.8.23)  
 (85) 翻訳文提出日 平成10年2月24日(1998.2.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US96/13658  
 (87) 国際公開番号 WO97/08538  
 (87) 国際公開日 平成9年3月6日(1997.3.6)  
 (31) 優先権主張番号 60/002,746  
 (32) 優先日 平成7年8月24日(1995.8.24)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, BR, CA, CN, JP, MX, NO, SG

(71) 出願人 バーデュー・リサーチ・ファンデーション  
 アメリカ合衆国インディアナ州47907, ウ  
 エスト・ラファイエット, ホーブド・ホー  
 ル 1083, オフィス・オブ・テクノロジ  
 ー・トランスファー

(72) 発明者 セヴィック・ムラカ, エヴァ・エム  
 アメリカ合衆国インディアナ州47905, ラ  
 ファイエット, イースト 100 ノース  
 7650

(72) 発明者 バイサンカー, ディリップ・ワイ  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州01581,  
 ウェストボロ, ウィンザー・リッジ・ドラ  
 イブ 507

(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

(54) 【発明の名称】 組織およびその他のランダム媒体における蛍光寿命に基づく撮像および分光分析

### (57) 【要約】

低レベルの光を用いる、非破壊生物医学光学撮像および分光分析システムならびに方法について開示する。この技術は、患者の組織(100)に結合され励起光を導入する変調光源(120)から成る。励起光に responding して放出される蛍光を、センサ(148)で検出する。励起光および検出蛍光のAC強度および位相を、センサ(148)に動作的に結合されているプロセッサ(160)に供給する。プロセッサ(160)は、励起光および蛍光の測定再放出運動学(measured re-emission kinetics)を用いて、組織(100)の1つ以上の蛍光特性の空間変動を「マッピング」する。蛍光特性は、外来性造影剤、内在性造影剤、または双方によって得ることができる。変動の判定は、繰り返し推定アルゴリズムの一部として、組織内の多数の指定点における周波数領域拡散方程式を解くことによって行う。プロセッサ(160)は、蛍光特性の空間変動に応じて画像信号を発生し、出力装置(164)に供給する。出力装置(164)は、組織(100)に対応する蛍光特性の空間変動に対応する画像を表示し、病気の検出および診断に役立てる。

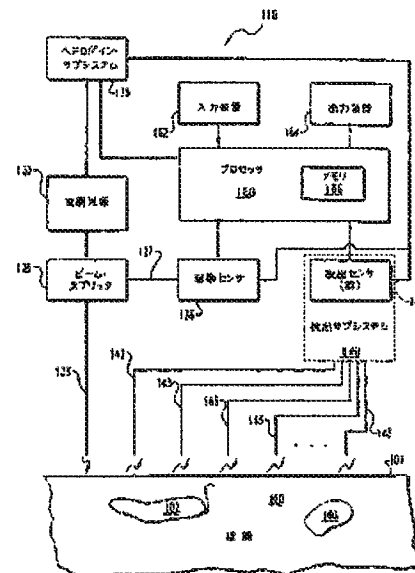


Fig. 1

**FLUORESCENCE LIFETIME-BASED IMAGING AND SPECTROSCOPY IN TISSUES AND OTHER RANDOM MEDIA****Publication number:** JP2000500228T**Publication date:** 2000-01-11**Inventor:****Applicant:****Classification:****- international:** A61B5/00; A61B10/00; G01J3/44; G01N21/47; G01N21/64; A61B5/00; A61B10/00; G01J3/44; G01N21/47; G01N21/64; (IPC1-7): G01N21/64; A61B5/00; A61B10/00**- European:** G01N21/64F; G01J3/44B; G01N21/47S; G01N21/64P4**Application number:** JP19960510471T 19960823**Priority number(s):** WO1996US13658 19960823; US19950002746P 19950824**Also published as:**

WO9708538 (A1)  
 EP0846262 (A1)  
 MX9801351 (A)  
 EP0846262 (A4)  
 EP0846262 (A0)

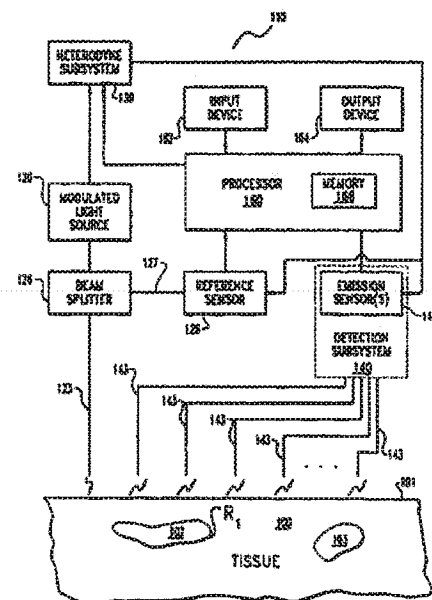
more &gt;&gt;

Report a data error here

Abstract not available for JP2000500228T

Abstract of corresponding document: WO9708538

A system and method non-invasive biomedical optical imaging and spectroscopy with low-level light is described. The technique consists of a modulated light source (120) coupled to tissue (100) of a patient to introduce excitation light. Fluorescent light emitted in response to the excitation light is detected with sensor (148). The AC intensity and phase of the excitation and detected fluorescent light is provided to a processor (160) operatively coupled to sensor (148). Processor (160) employs the measured re-emission kinetics of excitation and fluorescent light to "map" the spatial variation of one or more fluorescence characteristics of the tissue (100). The fluorescence characteristic may be provided by exogenous contrast agents, endogenous fluorophores, or both. The variations is determined by solving frequency domain diffusion equations at a number of designated points in the tissue as part of a recursive estimation algorithm. Processor (160) generates an imaging signal in accordance with the spatial variation of the fluorescence characteristic for provision to an output device (164). The output device (164) displays an image corresponding spatial variation of the fluorescence characteristic which corresponds to tissue (100) to aid in the detection and diagnosis of disease.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(2)

特表2000-500228

【特許請求の範囲】

1. 撮像方法において、

(a) 表面下に異質組成を有する光散乱物質の前記表面を、光源からの励起光に露出させるステップと、

(b) ステップ(a)にตอบสนองして前記物質から放出される蛍光放出を検出するステップと、

(c) 前記物質の蛍光特性の空間変動の推定値を確定するステップと、

(d) 前記推定値の関数として、計算上の放出を決定するステップと、

(e) 前記計算上の放出を、ステップ(b)において検出した放出と比較して、誤差を検出するステップと、

(f) 前記蛍光特性の空間変動の修正推定値を与えて、前記誤差が所望の最小値に到達するまで、ステップ(d)～(f)を繰り返すステップと、

(g) 前記修正推定値から前記物質の画像を生成するステップであって、前記物質の前記異質組成に対応する画像を生成するステップとから成ることを特徴とする方法。

2. 請求項1記載の方法において、該方法は更に、蛍光造影剤を前記物質に導入するステップを含むことを特徴とする方法。

3. 請求項1記載の方法において、ステップ(f)はヤコブの行列を用いるステップを含むことを特徴とする方法。

4. 請求項1記載の方法において、前記予測放出は、拡散方程式の関数として決定されることを特徴とする方法。

5. 請求項1記載の方法において、ステップ(e)は、前記計算上の放出の強度および位相を、ステップ(b)において検出された放出の強度および位相と比較するステップを含むことを特徴とする方法。

6. 請求項1記載の方法において、前記物質は蛍光造影剤を含み、該蛍光特性は、前記蛍光造影剤の蛍光量子効率、蛍光寿命、および濃度の内少なくとも1つの関数であることを特徴とする方法。

7. 請求項6記載の方法において、前記蛍光特性は蛍光量子効率の関数であり

(3)

特表2000-500228

、前記光源は所定の周波数において強度が変調され、ステップ(e)は、前記計算上の放出の交流(AC)強度および位相を、ステップ(b)において検出された放出の強度および位相と比較するステップを含み、ステップ(f)は、ヤコビの行列を用いるステップを含み、前記予測放出は、前記組織内における光子流束率の関数として判定されることを特徴とする方法。

8. 撮像方法において、

(a) 生体生物学的組織を、光源からの励起光に露出させるステップと、

(b) 前記露出により生じる前記組織から蛍光放出を検出するステップと、

(c) プロセッサを用いて、前記組織内部の蛍光特性の空間変動を、前記放出の関数として決定するステップと、

(d) 前記空間変動に応じて、前記組織の画像を生成するステップとから成ることを特徴とする方法。

9. 請求項8記載の方法において、該方法は更に、蛍光造影剤を導入するステップを含むことを特徴とする方法。

10. 請求項8記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光寿命、蛍光量子効率、または蛍光吸収度の内少なくとも1つの関数であることを特徴とする方法。

11. 請求項9記載の方法において、前記露出するステップは、前記光源を前記組織の表面に隣接して配置するステップを含み、前記検出するステップは、前記表面において放出光を検知するステップを含むことを特徴とする方法。

12. 請求項8記載の方法において、前記露出するステップは、多数の変調光源を前記組織の表面に隣接して配置するステップを含み、前記検出するステップは、前記表面に沿った多数の位置において放出光を検知するステップを含むことを特徴とする方法。

13. 請求項8記載の方法において、前記判定するステップは、(i) 前記蛍光特性の空間変動の推定値を確定するステップと、(i i) 計算上の放出を前記推定値の関数として決定する決定ステップと、(i i i) 前記計算上の放出を前記検出するステップにおける蛍光放出と比較して誤差を検出する比較ステップと、(i v) 前記蛍光特性の空間変動の修正推定値を得るステップと、(v) 前記誤

(4)

特表2000-500228

差が所望の最小値に到達するまで、前記決定ステップおよび前記比較ステップを繰り返すステップとを含むことを特徴とする方法。

14. 撮像方法において、

(a) 異質組成を有する光散乱生物組織に蛍光剤を導入するステップと、

(b) 前記組織の表面を光源からの光に露出させ、前記蛍光剤を励起させる露出ステップと、

(c) 前記露出により前記組織から放射される光の放出を検出する検出ステップと、

(d) 前記組織の蛍光特性を表す多数の値を、位置および前記放出の関数として決定する判定ステップと、

(e) 前記値に応じて画像を生成するステップであって、前記組織の前記異質組成に対応する画像を生成する前記ステップとから成ることを特徴とする方法。

15. 請求項14記載の方法において、前記蛍光特性は蛍光量子効率の関数であることを特徴とする方法。

16. 請求項14記載の方法において、前記蛍光特性は蛍光寿命に対応することを特徴とする方法。

17. 請求項14記載の方法において、前記検出ステップは、前記表面に沿った多数の位置において、前記露出にตอบสนองして放出される蛍光を検知するステップを含むことを特徴とする方法。

18. 請求項14記載の方法において、前記露出ステップは、前記表面に沿って離間された多数の光源から光を供給するステップを含むことを特徴とする方法。

19. 請求項14記載の方法において、前記露出ステップは、多数の異なる周波数の変調光を用いて前記蛍光剤を励起するステップを含み、前記値は、前記異なる周波数の関数として決定されることを特徴とする方法。

20. 請求項14記載の方法において、前記判定ステップは、(i) 前記蛍光特性の空間変動の推定値を確定するステップと、(ii) 計算上の放出を前記推定値の関数として判定する推定値判定ステップと、(iii) 前記計算上の放出

(5)

特表2000-500228

を前記検出ステップにおける蛍光放出と比較して誤差を判定する比較ステップと

(iv) 前記蛍光特性の空間変動の修正推定値を得るステップと、(v) 前記誤差が所望の最小値に到達するまで、前記推定値判定ステップおよび前記比較ステップを繰り返すステップとを含むことを特徴とする方法。

21. 異質組成を有し蛍光体を含有する光散乱組織を撮像するためのシステムにおいて、

(a) 前記蛍光体を励起させるように構成された光源と、

(b) 前記光源からの光により生じる前記組織からの蛍光放出に対応する検出光信号を与えるように構成されたセンサと、

(c) 前記センサに動作的に結合され、前記検出光信号に応答して、前記組織の蛍光特性を表す多数の値を、位置の関数として与えるプロセッサであって、前記蛍光特性が、蛍光寿命、蛍光量子効率、および蛍光吸収度の内少なくとも1つに対応し、前記値の関数として画像信号を発生するように構成されたプロセッサと、

(d) 前記画像信号に応答して、前記組織の前記異質組成に対応する画像を生成する出力装置とから成ることを特徴とするシステム。

22. 請求項21記載のシステムにおいて、該システムは更に、多数の変調光源を備えていることを特徴とするシステム。

23. 請求項21記載のシステムにおいて、前記蛍光特性は蛍光降伏に対応することを特徴とするシステム。

24. 請求項21記載のシステムにおいて、前記センサは、前記組織の表面に沿った多数の位置において、前記放出を検出するように構成されていることを特徴とするシステム。

25. 請求項21記載のシステムにおいて、前記プロセッサは、計算上の放出と、前記検出光信号から得られる測定による放出との比較から前記値を判定し、前記計算上の放出は、前記蛍光特性の推定空間変動の関数として判定され、前記

(5)

特表2000-500228

計算上の放出および前記測定による放出の間の差が所望の最小値に到達するまで、前記推定変動を更新し、前記比較を繰り返すことを特徴とするシステム。

26. 請求項21記載のシステムにおいて、前記光源はレーザ・ダイオードを

含み、前記センサはCCDカメラを含むことを特徴とするシステム。



(7)

特表2000-500228

### 【発明の詳細な説明】

組織およびその他のランダム媒体における蛍光寿命に基づく撮像および分光分析

#### 発明の背景

本発明は、異質光散乱媒体(heterogeneous light scattering media)の分光撮像に関し、更に特定すれば、生物学的組織の生体撮像に関するものであり、時変(time-varying)光源からの励起光に応答して放出される光の検出による、当該組織の蛍光特性をマッピングすることによって得るものである。なお、これのみに限定される訳ではない。

病気の早期発見は、治療介入(therapeutic intervention)の有効性向上を約束する。近年、非破壊的な技術が開発され、患者の組織における生化学的变化を検出することによって、種々の病気(affliction)を信頼性高くしかも早期に診断する機能が向上した。例えば、磁気共鳴撮像(MRI: Magnetic Resonance Imaging)は、常磁性核のスピン状態の緩和を監視することによって、組織の生物医学的撮像および生化学的分光分析を提供することに成功している。しかしながら、MRI診断は複雑であり費用がかかることから、特に、病気に対する監視手段として、その適用用途が限定されている。

生物科学への応用が増大しつつある他の強力な分析技術に、蛍光分光分析(fluorescence spectroscopy)がある。その用途には、生物医学的診断、遺伝シーケンス(genetic sequencing)、および流動血球計算法(flow cytometry)が含まれる。今日までに、 $Ca^{++}$ 、pH、グルコース(glucose)、 $pO_2$ 、および $pCO_2$ のような、患者の新陳代謝および環境状態を観察するための蛍光性および燐光性化合物を開発した工業的および学術的研究所がいくつかある。近赤外線(NIR: near-infrared red)波長レジームにおいて励起および再放出する染料および光動的蛍光剤(photodynamic fluorescent agent)の開発により、組織内の深い位置にある病気に冒された組織の非破壊的検出も可能となった。何故なら、赤色光の励起および再放出光は、組織-空気界面間のかなりの距離の伝搬を可能とするからで

ある (Wilson et al.の"Time-Dependent Optical Spectroscopy and Imaging fo

(8)

特表2000-500228

r Biomedical Applications"(80 Proceedings IEEE, 第918-30頁(1992年))を参照のこと)。

Richards-Kortum et al. の米国特許第5,421,337号、およびWu et al. の米国特許第5,452,723号によって例示されるように、幾人かの研究者が、非破壊的外部測定または破壊を最小限に抑えた内視鏡測定技術(endoscopic measuring techniques)を用い、病変等に冒された組織および正常組織の区別化を蛍光の放出に基づいて行う種々の手法を提案している。しかしながら、これらの手法は、有効な空間撮像手順を提供するには至っていない。蛍光に基づく撮像が十分に実用化されない理由の1つとして、組織のようなランダムに多重発散する媒体から有意な相応の蛍光特性測定値を得ることが困難であることが上げられる。例えば、蛍光性化合物(即ち、蛍光体)の濃度即ち「吸収量」の関数である蛍光強度(fluorescent intensity)は、撮像に可能な1つの候補である。しかしながら、微粒子(セル)懸濁液、粉体、または組織のような、光学的密度が高い媒体においてこの特性を用いた場合、局所的な散乱および吸収特性が、測定された蛍光強度に影響を及ぼす。

強度以外に、蛍光量子効率(fluorescent quantum efficiency)や寿命のような、選択された蛍光体の他の特性にも、局所的な生化学的環境に感応するものがある。ここで用いる場合、「蛍光量子効率」とは、吸収された核励起光子に対して再放出された蛍光光子の割合(分数)、または蛍光光子の放出が結果的に得られた崩壊事象(decay event)の率を意味するものとする。また、ここで用いる場合、「蛍光寿命(fluorescent lifetime)」は、活性化された蛍光体の平均残存時間、または励起光子の吸収および蛍光光子の再放出間の平均時間として定義する。強度と同様、他の蛍光特性の測定も、多くの場合、研究所における十分に定義された生体への応用、または散乱、吸収および変化する蛍光濃度のような発生事象(issue)の制御または測定が可能な、流動血球計算法(flow cytometry)に限定される。更に、これらの限定のために、腫瘍や目視検査では検出不可能なその他の冒された組織領域のような、隠れた異質組織の意味のある蛍光に基づく撮像も、一般に妨げられている。

(9)

特表2000-500228

したがって、組織の内在的な光学特性に関する情報をそれほど必要とせずに、蛍光降伏(fluorescence yield)や寿命特性によって与えられる濃淡表現機能(contrast capability)を利用し、1つ以上の蛍光特性に基づいて、多重散乱組織を非破壊的に撮像し、異質組織の識別に役立てることが、引き続き求められている。本発明はこの要求を満たすものである。

#### 発明の概要

本発明は、異質な光散乱物質の分光撮像に関するものである。本発明の態様は、新規であり、進歩性があり、種々の利点を提供する。本発明によって包含される実際の特徴は、添付の請求の範囲を参照することによってのみ定義され得るものであるが、本発明の特徴となるいくつかの特徴を端的に述べると次の通りである。

本発明の特徴の1つは、異質光散乱物質を撮像する技術である。このプロセスは、物質の表面を光源からの光に露出させ、それに応じて放出される光を検出することを含む。この物質の蛍光特性の空間変動が、プロセッサによって、放出の関数として定義される。空間変動は、位置の関数として蛍光特性を表す1組の値によって特徴付けることができる。画像の生成は、物質の異質組成に対応する空間変動にしたがって行われる。この技術は、外部または内視鏡的な機器を用いて、生体内の生物学的組織に適用し、病気を示す異質性を検出することができる。この技術は、物質内に蛍光剤を導入することを含んでもよい。検出される蛍光特性は、蛍光寿命、蛍光量子効率、蛍光体吸収係数、蛍光降伏(蛍光量子効率および蛍光体吸収度の関数)、または、当業者には公知のその他の蛍光特性とすることができる。

本発明の他の特徴では、異質組成を有する光散乱物質の空間変動の判定において、光学特性または蛍光特性の変動推定値を確定し、物質からの計算上の放出を、前記推定値の関数として判定し、計算上の放出を放出検出値と比較し、対応する誤差を判定する。変動推定値を修正し、この修正した推定値を用いて計算上の放出を判定し直し、誤差が所望の最小値に到達するまで、比較を繰り返す。物体の画像は、異質組成に対応する修正推定値から生成する。

(10)

特表2000-500228

したがって、本発明の目的の1つは、物質の異質組成と共に変化する光散乱物質の蛍光特性をマッピングすることにより、対応する画像を生成することである。

本発明のその他の目的は、生体器官内に隠れている組織部分(tissue volume)の蛍光特性を非破壊的に監視し、生体中の器官の選択された代謝産物(metabolite)を監視する分光分析技術を提供することである。

更に他の目的は、内在性または外来性蛍光体を造影剤(contrast agent)として使い、冒された組織を識別する蛍光撮像システムおよび方法を提供することである。この撮像は、濃度、寿命、または正常組織および冒された組織間の量子効率差によって得ることができる。

本発明の更に他の目的は、局所的な蛍光体濃度には依存しない光学特性のコントラストに基づく、撮像技術およびアルゴリズムを提供することである。

本発明の更に別の目的、特徴、対応、および利点は、図面および発明の詳細な説明から明らかとなる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の一実施例のシステムの構成図である。

図2は、図1のシステムにおいて実行される方法のフロー・チャートである。

図3は、本発明の種々の態様を例証するために用いる組織模型構成を表す図である。

図4～図7は、本発明に用いられる数式の選択された特性を表すグラフである。

図8および図9は、本発明の一実施例を利用し、蛍光降伏および残存時間の空間変動判定シミュレーションにおける収束を示すグラフである。

図10～図14は、本発明の実験例1～3から得られた画像である。

図15は、本発明の別の実施例のシステムの構成図である。

#### 好適実施例の説明

本発明の原理の理解を促進する目的のために、図面に示す実施例をこれより参照し、具体的な用語を用いてこれを説明する。しかしながら、これによって本発

(11)

特表2000-500228

明の範囲を限定する意図はないことは理解されよう。ここに記載する装置におけるあらゆる改造やその他の変更、および個々に記載する本発明の原理のあらゆる別の応用も、本発明に関連する当業者には通常に想起され得るものであろう。

図1は、組織100の蛍光撮像のための、本発明のシステム110を示す。組織100は、表面101を有し、かつ表面101の下に位置する領域102、103で表される異質組成を有する。異質部分102、103は、通常、表面101の目視検査では検出不可能である。

システム110は、所定の周波数および波長の強度変調励起光を、光ファイバ123を通じて組織100に供給する変調光源120を含む。好ましくは、該光源120は、変調出力が1~500MHz周波数範囲であり、白黒出力が100~1000nm波長範囲の、従来からの構造のレーザ・ダイオードである。組織100内において指定された特定の蛍光体を励起するために、特定の波長が選択される。ビーム・スプリッタ126を用いて、励起信号の一部分を、処理の目的のために基準センサ128に差し向けてもよい。

また、システム110は検出サブシステム140も含み、この検出サブシステム140は、組織100の多数の検出部位から放出された光子を検出するための光ファイバ143を有する。サブシステム140は、1つ以上の放出（放射光）センサ148を含む。また、検出サブシステム140はインターフェース・フィルタも含み、これにより、組織100内の指定された蛍光体の放出光に対応する所定の放出光波長を得るようにしている。一実施例では、サブシステム140は、単一のセンサ148を含み、ファイバ群143からの信号を多重化して検出する。好ましくは、センサ128、148は、光増倍管（PMT: Photo-multiplier Tube）、またはフォトダイオードであるが、画像増強器(image intensifier)および電荷結合素子のような、その他の様々なセンサも考えられる。

センサ128、148および光源120は、ヘテロダイン・サブシステム130に動作的に結合されている。サブシステム130は、従来からのレーザ・ヘテロダイン技術を用いて、センサ128によって検出された光の、センサ148によって検出された光に対する位相、AC（交流）、DC（直流）強度に関する情

(12)

特表2000-500228

報を得るように構成されている。一実施例では、ヘテロダイン・サブシステム 130 は、光源 120 に用いるレーザの繰り返し周波数（反復率；repetition rate）に位相ロックされた信号シンセサイザを含む。この実施例では、サブシステム 130 は、増幅器を含み、該増幅器は、レーザ反復率（パルス状レーザを用いる場合）の高調波、または変調周波数（変調レーザ・ダイオードを用いる場合）にオフセットを加えたものにおいて、センサ 128、148 の利得を変調し、所望のヘテロダインを与える。本実施例の変形においては、80 MHz のパルス状レーザ反復率を 10 MHz に分周してシンセサイザに入力し、100 kHz のヘテロダイン・オフセットをセンサ 128、148 用の増幅器に入力する。

センサ 128、148 は、動作的にプロセッサ 160 に結合されている。プロセッサ 160 は、入力／制御装置 162、出力装置 164、およびメモリ 166 を含む。プロセッサ 160 は、1 つ以上の構成要素から成る電子回路とすることができる。同様に、プロセッサ 160 は、デジタル回路、アナログ回路、またはそれらの双方から成るものとすることも可能である。また、プロセッサ 160 は、プログラム可能とすることも、一体化された状態マシンとすることも、あるいはそれらの混成体とすることも可能である。好ましくは、入力装置 162 はキーボード等の従来からの様々な入力制御装置であり、出力装置 164 は、ビデオ・ディスプレイである陰極線管（CRT；Cathode Ray Tube）、プリンタ、または当業者には公知のその他の画像表示システムである。メモリ 166 は、好ましくは、種々の電子的（例えば、固体）、磁氣的、または光学的なもので、電子コントローラまたはプロセッサとの使用のために容易に入手可能な形式のものである。更に、メモリ 166 は、光ディスク・メモリ（CD）、電磁ハード・ディスク媒体またはフロッピー・ディスク媒体、あるいはそれらの組み合わせを含むことも可能である。

図 2 は、システム 110 の一つの動作態様を、プロセス 210 として示している。プロセス 210 は、プロセッサ 160 を用いて蛍光降伏および残存時間の空間変動をマッピングし、このマッピングにしたがって画像信号を発生することを含む。出力装置 164 は、この画像信号に応答して画像を表示するように構成されている。プロセス 210 は、ステップ 212 において、蛍光造影剤を組織 10



(13)

特表2000-500228

0に導入することにより開始される。この造影剤は、サブシステム240による検出のための、蛍光放出源を提供する。励調光源120、ヘテロダイン・サブシステム130、および検出サブシステム140の構成は、選択された蛍光剤の励起および放出特性に適応するように設計される。他の実施例では、内在性蛍光体(endogenous fluorophore)を代わりにまたは追加的に用いて、それに応じてシステム110を調整するようにしてもよい。

ステップ214において、組織100は、選択された蛍光体に応じて構成された光源120によって励起される。ステップ216において、光源120からの励起光に対する、各検出部位「i」における放出光の位相 $\theta_{0,i}$ およびAC強度の対数(log) $M_{0,i}$ を、ヘテロダイン(またはオフセット)周波数において判定する。検出部位「Di」箇所に対して、検出即ち観察した位相およびAC強度に、それぞれ( $\theta_{0,i}$ )<sub>i</sub>および( $M_{0,i}$ )<sub>i</sub>を用い、「i」をインデックスとする。プロセッサ160は、相対位相およびAC強度の情報をメモリ166に格納する。

ステップ218において、撮像に選択した組織100の領域に対して二次元格子を確定し、格子点のマトリクスを確定し、「j」を格子点のインデックスとする。蛍光降伏に対する均一シード値(uniform seed value)、すなわち $y_j = (\eta \mu_{\text{ext},j})_j$ 、および蛍光寿命( $\tau$ )<sub>j</sub>を、各格子点jに指定する。これらの値は、後のステップにおいて変更される、降伏および寿命値の初期均一推定値である。「 $\eta$ 」項は、蛍光体の量子効率であり、蛍光体の周囲の環境によって変動する。「 $\mu_{\text{ext},j}$ 」項は、蛍光体に対する吸収係数であり、自然対数に基づく蛍光体の吸収光度(extinction)と蛍光体の濃度の積である。その結果、降伏 $y = (\eta \mu_{\text{ext},j})_j$ は、周囲の新陳代謝および蛍光体の吸収量による影響を受ける。ある公知の蛍光体の吸収量は、宿主(ホスト)組織(host tissue)の種類や状態によって異なり、病気の検出に有用な別の蛍光特性を与える。これらの特性によって提供されるコントラストは、蛍光体濃度には概ね無関係である。蛍光降伏および寿命の初期推定値は、プロセッサ160によって、後の使用のためにメモリ166に格納される。

降伏 $\eta \mu_{\text{ext},j}$ 、および寿命 $\tau$ の蛍光特性の初期推定値をこのように確定した後、処理ループ220はステップ230に入る。好ましくは、処理ループ220

のス

テップは、プログラムされたソフトウェア、専用ハードウェア、ロイス、組  
 み合わせの適切なものを用い、プロセッサ160が実行する。ブール220の  
 よびループ220の多様な数学的態様の理解に役立てるために、この数  
 表を以下に纏めておく。

|                     |   |
|---------------------|---|
| $c$                 | 光速  |
| $D(r)$              | 光学的拡散係数                                     |
| $D_i$               | 検出部位数                                       |
| $f$                 | 変調周波数                                       |
| $I$                 | 識別マトリクス                                     |
| $i$                 | 検出部位インデックス                                  |
| $J$                 | 各格子点 $j$ における感度を各検出部位におけるヤコビの行列             |
| $j$                 | 格子点インデックス                                   |
| $J_{j,i}$           | ヤコビの行列 $J$ の個々の要素                           |
| $k$                 | ソース・インデックス                                  |
| $M$                 | 変調蛍光位置の AC 強度の対数                            |
| $m$                 | 多数の変調周波数に対するインデックス                          |
| $n$                 | 平均屈折率                                       |
| $r$                 | 位置 (二次元または三次元)                              |
| $S_k$               | 変調光源数                                       |
| $S(r, \omega)$      | 位置 $r$ および周波数 $\omega$ における変調光に対する原始値       |
| <u>ギリシア文字</u>       |   |
| $\chi^2$            | 最小二乗誤差を表す効果関数                               |
| $\Phi_x(r, \omega)$ | 周波数領域内の位置 $r$ および周波数 $\omega$ における格子束を差す複素数 |
| $\eta$              | 蛍光プローブまたは染料 (ダイ) の量子効率                      |



(15)

特表2000-500228

|  |  |
|--|--|
|  | 平均吸収係数   |
| $\mu_{\text{ex}}^{\text{f}}$           | 非蛍光発色団(non-fluorescing chromophores)および発光体双方による蛍光の吸収係数 |
| $\mu_{\text{ex}}$                      | 非蛍光発色団および発光体双方による励起光の吸収係数                              |
| $\mu_{\text{ex} \rightarrow \text{c}}$ | 非蛍光発色団による励起光の吸着係数                                      |
| $\mu_{\text{ex} \rightarrow \text{m}}$ | 発光体による励起光の吸着係数   |
| $\mu_{\text{s}}$                       | 有効散乱係数   |
| $\theta$                               | ある変調光波から他への位相シフト                                       |
| $\tau$                                 | 位置 $r$ における活性化されたプローブまたは染料の寿命                          |
| $\omega$                               | $2\pi f$ で与えられる角度変調周波数                                 |
| <u>添字</u>                              |  |
| o b s                                  | 観察データまたは経験データ  |
| X                                      | 励起光  |
| m                                      | 蛍光または放出光   |

ステップ230において、各検出部位「 $i$ 」における位相および相対的AC強度を、各格子点 $j$ に対する、降伏および残存時間の初期推定値の関数として計算する。計算した位相および強度は、各検出部位 $i$ において、それぞれ、 $(\theta_m)_i$  および  $(M_m)_i$  として表される。 $(\theta_m)_i$  および  $(M_m)_i$  の値は、放射伝達（通過）方程式(radiative transport equation)の近似拡散方程式(diffusion equation approximation)を用いて決定する。近似拡散方程式は、組織または多重散乱媒体の空間的および時間的伝達を記述する。結合された周波数領域の拡散方程式を用いて、式(1)および(2)によって、組織100の選択された格子内のいずれの位置 $r$ においても、励起および放出流束率(emission fluence rates)  $\Phi_x(r, \omega)$  および  $\Phi_m(r, \omega)$  をそれぞれ予測することができる。

$$\begin{aligned} \nabla \cdot [D_x(r) \nabla \Phi_x(r, \omega)] - [\mu_{\text{ax}}(r) + i(\omega/C_0)] \Phi_x(r, \omega) + S_x(r, \omega) = 0 \end{aligned} \quad (1)$$

$$\nabla \cdot [D_m(r) \nabla \Phi_m(r, \omega)]$$

(16)

特表2000-500228

$$- [\mu_{ax}(r) + i\omega/C_0] \Phi_m(r, \omega) + S_m(r, \omega) = 0 \quad (2)$$

励起光  $S_x(r, \omega)$  に対する原始項(source term)は、各周波数  $\omega = 2\pi f$  における正弦変調光によるものであり、ここで  $f$  は一般に MHz 周波数範囲内である。拡散方程式 (1) および (2) 双方における第 1 項は、光の拡散的即ち「ランダム・ウォーク」伝達を表す。なお、 $D_{x,m}$  は、以下の式 (3) に示す光拡散係数である。

$$D_{x,m} = [3(\mu_{xx,m} + \mu'_{xx,m})]^{-1} \quad (3)$$

そして、 $\mu_x$  および  $\mu'_x$  は、組織 100、即ち、対象媒体のそれぞれ吸収および等方的散乱係数である。光学的特性は光の波長に依存するので、そのため、光源 120 (添字  $x$ ) からの励起光およびサブシステム 140 (添字  $m$ ) によって検出される蛍光放出では異なる。励起波長  $\mu_{xx}$  における全吸収係数は、励起波長に応答する非蛍光発色団および蛍光体に関連するものである。全吸収係数は、非蛍光発色団  $\mu_{xx,n}$  および蛍光体  $\mu_{xx,m}$  による吸収係数の和によって与えられる。通常、蛍光波長において発生する吸収は、主に非蛍光発色団によるものであると仮定することができる。組織内の光速は  $c_m = c/n$  であり、ここで  $n$  は平均屈折率である。蛍光放出に対する原始項は、励起光流束  $\Phi_x(r, \omega)$  に依存し、以下の式 (4) で与えられる。

$$\begin{aligned} S_m(r, \omega) \\ = \eta \mu_{ax,m}(r) \Phi_x(r, \omega) \left[ (1 - i\omega\tau(r)) \right. \\ \left. / (1 + \omega^2\tau(r)^2) \right] \end{aligned} \quad (4)$$

この項は、励起光の入射パルスに続く、時間領域における蛍光崩壊項のフーリエ変換から得られ、 $\tau$  は蛍光体の寿命、 $\eta$  は量子効率、および吸収係数  $\mu_{ax,m}$  は自然対数に基づく励起係数と基底状態にある発光体の濃度との積である。先に示したように、組み合わせた積  $\mu_{ax,m}$  は蛍光降伏  $y$  であり、生成される蛍光流束に比例する。式 (4) を式 (2) に代入することによって、各格子点「 $j$ 」に対する  $\Phi_m$  の決定が容易になる。格子点「 $j$ 」によって定義される二次元領域に対する拡散方程式 (1) および (2) の解は、容易に三次元に拡張可能であり、

(17)

特表2000-500228

三次元における位置に対応する「 $r$ 」を有する選択された三次元部分(volume)における1つ以上の蛍光特性の空間変動を推定することができる。

拡散方程式(1)および(2)は双方共、線形複素楕円方程式であり、複素数 $\Phi_x(r, \omega)$ および $\Phi_n(r, \omega)$ についての境界値問題として解くことができる。この解は、有限差(finite difference)の方法を用い、対応する有限差方程式を作成する。これら有限差方程式を利用して、各格子点 $j$ における近似解を得る。この解法は、Fulton et al.のMultigrid Method for Elliptic Problems, A Review, 114 American Meteorological Society pp. 943-59 (1986年5月)、およびB. W. Pogue et al.のInitial Assessment of a Simple System for Frequency Domain Diffuse Optical Tomography, 40 Physics in Medicine and Biology pp. 1709-1729 (1995年)において、記載されている。この解決法を実行する好適な方法の1つは、Adams, J. C.のMUDPACK: Multigrid Portable Fortran Software for the Efficient Solution of Linear Elliptic Partial Differential Equations, 34 App. Math Comp. p.133 (1989年)に記載されているMUDPACKルーチンを使用することである。有限差方程式の解については、組織100の表面101において、 $\Phi_{n,x}(r, \omega) = 0$ と仮定する。これは、ゼロ流束境界条件として知られている。他の境界条件も選択可能であり、解法もそれに応じて変化することは認められよう。

拡散方程式(1)および(2)は、各格子点 $j$ における $\Phi_n$ の複素数について解くことができる。表面で検出される信号は光子流束の傾斜の垂直成分(normal component)

に比例する。組織100の表面101に位置する検出器部位「 $i$ 」における信号を近似するために、当該部位に最も近い内部格子点における $\Phi_n$ 値を選択する。これは、光子流束傾斜の垂直成分は、表面101の直ぐ内側の $\Phi_n$ に比例するという関係によるものである。検出部位における計算した位相ラグ $\theta_n$ 、およびAC強度の対数 $M_n$ を、光源120の位相およびAC強度に関して、複素数 $\Phi_n$ の虚部および実部から計算する。

拡散方程式(1)および(2)は、検出器部位 $i$ において測定した $\theta_n$ および

(18)

特表2000-500228

$M_s$ について、組織100の蛍光光学特性を変更する感度に対する洞察を与える。この洞察は、拡散方程式(1)および(2)の種々のパラメータを固定した一連の計算から得られる。これらの計算は、図3に示すように、模型の背景303に隠されている包埋異質部分302を有する円形の組織模型300を想定している。模型300に対して二次元格子を確定するが、三次元に容易に拡張することができる。これらのシミュレーション条件の下で、シミュレートされた組織模型の外側の全ての格子点における励起および蛍光双方に対する吸収係数に、大きな値を指定する。図3の4つの光源( $S_k=4$ )は、各光源に最も近い表面付近の格子点において任意の視素数を指定することによってシミュレートする。検出部位に最も近い格子点「j」における $\Phi_j$ から決定された計算値を用いて、図3の20カ所の検出部位D1~D20( $D_i=20$ )をシミュレートする。拡散方程式(1)および(2)に対するシミュレーションの解は、 $65 \times 65$ 格子に対して、二次元で得られた。この格子は、組織模型300の中央に位置する直径20mmの円形包埋異質部分(この位置は、図3の異質部分302の構成とは多少異なる)を有する、直径100mmの円形組織模型300を覆う。蛍光位相シフトおよびAC強度のシミュレーション測定値は、等間隔で円周上に位置する20カ所の検出部位D1~D20に対して報告される。変調周波数 $f$ は150MHzに等しく設定した。異質部分および背景の光学特性を、以下の表1に示す。

表 1

| $\mu_{s \rightarrow r}$<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\mu_{a \rightarrow r}$<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\mu_{s \rightarrow x}$<br>または<br>$\mu_{s \rightarrow m}$<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\mu_{s \rightarrow x \rightarrow r}$<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\eta \mu_{s \rightarrow x \rightarrow m}$<br>背景<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\tau$<br>背景<br>(ns) | 周波数<br>(MHz) |
|--|--|--|--|---|----------------------|--------------|
| $\mu_{s \rightarrow x \rightarrow r}$<br>+     | 0.0  | 1.0  | 0.0  | $1.0 \times 10^{-4}$  | 1.0                  | 150.0        |
| $\mu_{s \rightarrow x \rightarrow m}$          |  |  |  |   |                      |              |

(19)

特表2000-500228

$\eta\mu_{\text{ax},n}$ の影響を評価するために、異質部分内の $\eta\mu_{\text{ax},n}$ の値を $10^{-6}\text{mm}^{-1}$ から $10^{-1}\text{mm}^{-1}$ まで増加させ、背景303における $\eta\mu_{\text{ax},n}$ の値を一定に維持して、各検出部位D1～D20において $\theta_n$ および $M_n$ を計算した。寿命 $\tau$ は、物体および背景ともに1nsに等しく設定し、 $\eta\mu_{\text{ax},n}$ における差によるコントラストを発生させた。1つのアクティブな光源S1について、 $\theta_n$ および $M_n$ のプロットを図4および図5にそれぞれ示す。異質部分102の $\eta\mu_{\text{ax},n}$ が大きな値に増加するに連れて、AC強度は、希釈非散乱溶液(dilute non-scattering solution)において予測されるものと同様、上限に近づいていく。図5は、蛍光体 $\mu_{\text{ax},n}$ による吸収係数が背景の10～100倍に減少する際に、蛍光位相シフト $\theta_n$ がどのように減少するのを示す。これらのシミュレーションから、 $M_n$ はシミュレートした組織異質部分102の $\eta\mu_{\text{ax},n}$ における変化に直接依存するように見え、これに対して $\theta_n$ は、光子の移動の変化によって、 $\eta\mu_{\text{ax},n}$ に間接的に依存する。

$\tau$ の影響を評価するために、異質部分における $\tau$ の値を $10^{-3}\text{ns}$ から $10^3\text{ns}$ まで変化させ、背景における $\tau$ の値を1nsに保持して、検出部位D1～D20の各々における $\theta_n$ および $M_n$ を計算した。背景の $\eta\mu_{\text{ax},n}$ は $10^{-3}\text{mm}^{-1}$ に設定し、異質部分に対する $\eta\mu_{\text{ax},n}$ は $10^{-3}\text{mm}^{-1}$ に設定した。図6に示すように、検出したAC強度は、 $\tau$ が減少するに連れて増加している。図7は、異質部分の

寿命を0.1ns～1000nsに変化させた場合の、各検出部位における蛍光位相シフトの値を示す。所定の変調周波数(この計算では150MHz)において、 $\tau$ を0.1nsから1000nsに増大させると、 $\theta_n$ は最初に減少し、極大値に到達し、その後減少する。したがって、各検出部位D1～D20における $\theta_n$ および $M_n$ は、異質部分における寿命の値に直接影響を受けるように見える。

図2に戻り、ステップ240において、各検出部位「i」について計算した放出光位相および強度( $\theta_n$ )<sub>i</sub>および( $M_n$ )<sub>i</sub>を、測定した放出光位相および強度( $\theta_{\text{obs}}$ )<sub>i</sub>および( $M_{\text{obs}}$ )<sub>i</sub>と比較し、測定値および計算値間の差即ち「誤差」を確認する。( $\eta\mu_{\text{ax},n}$ )<sub>i</sub>は( $M_n$ )<sub>i</sub>に影響を与えるので、この比較は、以下

(20)

特表2000-500228

の式(5)の効果関数 $\chi\mu^2$ の形態で示される。

$$\chi\mu^2 = (1/S_k) \sum_{k=1}^{S_k} (1/D_i) \sum_{i=1}^{D_i} [(M_{obs})_i - (M_m)_i]^2 / \sigma_M^2 \quad (5)$$

なお、 $\sigma_M$ は、 $M_m$ におけるノイズの典型的な標準偏差であり、0.01とする。 $S_k$ は $k$ をインデックスとする励起源部位の数であり、 $D_i$ は $i$ をインデックスとする検出部位の数である。このアルゴリズムの目的は、 $(\eta\mu_{max-m})_j$ の適切な更新によって、 $\chi\mu^2$ を最小化することである。 $(\eta\mu_{max-m})_j$ の最初の更新の後、 $(\tau)_j$ に関する他の効果関数がステップ240の比較に関与する。この効果関数 $\chi\tau^2$ は、次の式(6)のように表される。

$$\chi\tau^2 = (1/S_k) \sum_{k=1}^{S_k} (1/D_i) \sum_{i=1}^{D_i} [(M_{obs})_i - (M_m)_i]^2 / \sigma_M^2 + [(\theta_{obs})_i - (\theta_m)_i]^2 / \sigma_\theta^2 \quad (6)$$

ここで、 $\sigma_\theta$ は $(\theta_m)_i$ におけるノイズの典型的な標準偏差であり、1度とする。 $S_k$ は $k$ をインデックスとする励起源部位の数であり、 $D_i$ は $i$ をインデックスとする検出部位の数である。寿命は $(\theta_m)_i$ および $(M_m)_i$ 双方に影響を与えるので、位相およびAC強度が式(6)に用いられる。

効果関数 $\chi\mu^2$ および $\chi\tau^2$ を計算することによってステップ240の比較を行

った後、制御は条件ステップ250に進み、効果関数による観察値 $(\theta_{obs})_i$ および $(M_{obs})_i$ の計算値 $(\theta_m)_i$ および $(M_m)_i$ に対する比較が、選択された収束基準を満たすか否かについて検査を行う。この基準は、降伏値および寿命値を判定する際の許容誤差の度合いに対応する。一実施例では、以下の3つの量(i)  $\chi^2$ 、(ii) ループ220の連続する繰り返しにおける $\chi^2$ の変化、(iii) ループ220の連続する繰り返しにおける $\chi^2$ の相対的変化のいずれかが、所定のスレシホルド値 $1.0 \times 10^{-2}$ 未満となった場合に、収束が達成される。他の実施例では、当業者に想定されるような、別の比較計算および関連する条件を用いることも可能である。ステップ250の条件が満たされた場合、制御はステップ270に進み、ループ220から抜け出す。しかしながら、基準が満たされない場合、ステップ260においてループ220の実行を継続する。

ステップ260において、降伏 $(y)_j = (\eta\mu_{max-m})_j$ および寿命 $(\tau)_j$ を

(21)

特表2000-500228

、各格子点  $j$  について更新し、これらの値が、比較ステップ240および条件ステップ250の検査に対応する最小誤差に到達するようにする。これらの値を更新するために、ヤコビの行列を用い、各検出位置  $i$  における応答の  $(y)_i = (\eta \mu_{ax-m})_i$  の変化に対する感度、および各格子点  $j$  における寿命  $(\tau)_j$  を記述する。  $\bar{J}(M, \eta \mu_{ax-m})$ ,  $\bar{J}(M, \tau)$ , および  $\bar{J}(\theta, \tau)$  という3つ

のヤコビの行列を用いる。これらヤコビの行列の要素  $J_{i,j}$  は、それぞれ、

$$\begin{aligned}\bar{J}_{i,j} &= [\partial M_i / \partial (\eta \mu_{ax-m})_j], \\ \bar{J}_{i,j} &= [\partial M_i / \partial \tau_j], \\ \bar{J}_{i,j} &= [\partial \theta / \partial \tau_j]\end{aligned}$$

で与えられる。これらの要素は、各格子点  $j$  について拡散(1)および(2)を4回解くことによって計算することができ、 $(\tau)_j$  および  $(\tau + \delta \tau)_j$ 、ならびに  $(\eta \mu_{ax-m})_j$  および  $(\eta \mu_{ax-m} + \delta \eta \mu_{ax-m})_j$  によって計算される  $M_{i,j}$  および  $\theta_{i,j}$  を得る。最小二乗最小化から、降伏および寿命に対する更新を計算する。一好適実施例では、この更新アルゴリズムは、Yorkey, et al., Comparing reconstruction Algorithms for Electrical Impedance Tomography, 34 Transactions in Biomedical Engineering pp. 843-52 (1987年)によって提案されたアルゴリズムと同様の、電気インピーダンス断層撮影法によっ

て得られる画像を再構成するために用いられるアルゴリズムから改造したものである。ヤコビの行列を用いて更新ベクトル  $[\Delta \eta \mu_{ax-m}]$  および  $[\Delta \tau]$  を解き、

降伏および寿命ベクトル  $[\eta \mu_{ax-m}]$  および  $[\tau]$  をそれぞれ推定する。これら

のベクトルは、格子点の数に対応する次元のものである。ループ220を通過する各繰り返し毎に、以下のヤコビの方程式(7)および(8)を解き、推定した降伏および寿命ベクトルに対する更新を決定する。

(22)

特表2000-500228

$$\begin{aligned} & \left[ \frac{\bar{J}(M, \eta_{a_{x \rightarrow m}})^T \bar{J}(M, \eta_{a_{x \rightarrow m}})}{\sigma_M^2} + \lambda_1 I \right] \left[ \overline{\Delta \eta_{a_{x \rightarrow m}}} \right] = \\ & \left[ \frac{\bar{J}(M, \eta_{a_{x \rightarrow m}})^T}{\sigma_M^2} (\bar{M}_{m_{obs}} - \bar{M}_m) \right] \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} & \left[ \frac{\bar{J}(M, \tau)^T \bar{J}(M, \tau)}{\sigma_M^2} + \frac{\bar{J}(\theta, \tau)^T \bar{J}(\theta, \tau)}{\sigma_\theta^2} + \lambda_2 I \right] \left[ \overline{\Delta \tau} \right] = \\ & \left[ \frac{\bar{J}(M, \tau)^T}{\sigma_M^2} (\bar{M}_{m_{obs}} - \bar{M}_m) + \frac{\bar{J}(\theta, \tau)^T}{\sigma_\theta^2} (\bar{\theta}_{m_{obs}} - \bar{\theta}_m) \right] \end{aligned} \quad (8)$$

$\bar{M}_{m_{obs}}$  および  $\bar{M}_m$  は、それぞれ、 $i$  箇所の検出部位各々における  $^{137}\text{Cs}$  強度の対

の観察ベクトルおよび計算ベクトルである。 $\bar{\theta}_{m_{obs}}$  および  $\bar{\theta}_m$  は、それぞれ、 $i$  箇

所の検出部位各々における、位相ラグの観察ベクトルおよび計算ベクトルである。ヤコビの行列の不良条件的性質のために、項  $\lambda_1 I$  または  $\lambda_2 I$  がマルカルト最小化方式の一部として加えられており、 $I$  は識別マトリクスである。パラメータ  $\lambda_1$  または  $\lambda_2$  は、Press et al., Numerical Recipes: The Art of scientific Computing, (Cambridge University Press, 1992) に開示されている形式のマルカルト-レーベンバーグ型アルゴリズム (Marquardt-Levenberg type algorithm) によって調整する。従来の数値方法を用いて、ヤコビの行列方程式 (7) および (8) から得られる連立線形代数方程式を解く。ループ 220 を通過する各繰り返し

において、ヤコビの行列を再度計算する。式 (7) および (8) は、降伏および寿命の推定値に対する適切な変更を選択する方法を提供することがわかっている。しかしながら、当業者に想起される他の周知手法によって繰り返し計算し、容認可能な推定値を得ることも考えられる。一旦更新が完了したなら、制御はステップ 230 に戻る。



(23)

特表2000-500228

収束基準が条件ステップ250において満たされた場合、格子点に対する降伏および寿命の推定は、容認可能な最小値に到達したことになり、制御はステップ270に進む。ステップ270において、降伏および/または寿命蛍光特性の空間変動から、プロセッサ160が画像信号を発生する。この画像信号は出力装置164に送られ、それに応答して画像を表示する。降伏および寿命の蛍光特性は、通常、蛍光体の生物的環境と共に変化するので、この画像は、概ね組織変化を示し、異質部分102, 103を検出する機能を提供する。例えば、組織に数センチメートル貫入可能な近赤外線(NIR)光を供給可能なレーザ・ダイオード、およびNIR光に応答する蛍光造影剤を用いれば、実行可能な撮像システムを提供することができる。一実施例では、このシステムは、内視鏡と共に用いるように改造する。

降伏および寿命以外にも、拡散方程式(1)および(2)を用いて、冒された組織を区別するのに有用な他の蛍光特性の空間変動をマッピングすることが可能である。このような代替の蛍光特性には、降伏の結果(yield product)には依存しない別個の特性として決定される、量子効率 $\eta$ および蛍光吸収係数 $\mu_{\text{exc}}$ の少なくとも一方が含まれるが、これらに限定される訳ではない。

本発明の他の実施例では、光子流束方程式およびヤコビの推定プロセスを適応化し、指定された蛍光体の吸収濃度のマッピングを判定する。この実施例では、降伏および寿命の推定値の代わりに、各光子点における発行団吸収係数 $\mu_{\text{exc}}$ および散乱係数 $\mu_s$ を推定することによって、指定された発光体がない場合の発光団吸収係数 $\mu_{\text{exc}}$ の第1のマッピングおよび散乱係数 $\mu_s$ を判定する。 $\Phi_s(r, \omega)$ に対する拡散方程式(1)を、変形したヤコビの方程式(7)および(8)と共に用いて、この第1のマッピングを作成することができる。この変形で、降伏の代わりに、発光団吸収および散乱係数が代入され、これらの新しい特性に適應させ

る処理(adaptation)後では、次のようになる。

(24)

特表2000-500228

$$\left[ \frac{\bar{J}(M_x, \mu_{a \rightarrow c})^T \bar{J}(M_x, \mu_{a \rightarrow c})}{\sigma_M^2} + \frac{\bar{J}(\theta_x, \mu_{a \rightarrow c})^T \bar{J}(\theta_x, \mu_{a \rightarrow c})}{\sigma_\theta^2} + \lambda_2 \bar{I} \right] \left[ \frac{\bar{J}(M_x, \mu_{a \rightarrow c})^T}{\sigma_M^2} (\bar{M}_{x_{obs}} - \bar{M}_x) + \frac{\bar{J}(\theta_x, \mu_{a \rightarrow c})^T}{\sigma_\theta^2} (\bar{\theta}_{x_{obs}} - \bar{\theta}_x) \right] = \quad (9)$$

$$\left[ \frac{\bar{J}(M_x, \mu_s)^T \bar{J}(M_x, \mu_s)}{\sigma_M^2} + \frac{\bar{J}(\theta_x, \mu_s)^T \bar{J}(\theta_x, \mu_s)}{\sigma_\theta^2} + \lambda_2 \bar{I} \right] \left[ \frac{\bar{J}(M_x, \mu_s)^T}{\sigma_M^2} (\bar{M}_{x_{obs}} - \bar{M}_x) + \frac{\bar{J}(\theta_x, \mu_s)^T}{\sigma_\theta^2} (\bar{\theta}_{x_{obs}} - \bar{\theta}_x) \right] = \quad (10)$$

採用した4つのヤコビの行列、 $\bar{J}(M_x, \mu_{a \rightarrow c})$ 、 $\bar{J}(M_x, \mu_s)$ 、 $\bar{J}(\theta_x, \mu_{a \rightarrow c})$ 、および $\bar{J}(\theta_x, \mu_s)$ の要素は、それぞれ、

$$j_{i,j} = \frac{\partial M_{x,i}}{\partial (\mu_{a \rightarrow c})_j}, \quad j_{i,j} = \frac{\partial M_{x,i}}{\partial \mu_{s,j}}, \quad j_{i,j} = \frac{\partial \theta_{x,i}}{\partial (\mu_{a \rightarrow c})_j} \text{ and } k_{i,j} = \frac{\partial \theta_{x,i}}{\partial \mu_{s,j}}$$

によって与えられる。吸収および散乱マップに対する更新は、効果関数 $\chi^2$ を最小化するように行われる。

$$\chi^2 = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{n_s} \frac{1}{\sigma_M^2} \left( \frac{M_{x_{obs},k} - M_{x,k}}{\sigma_M} \right)^2 + \left( \frac{\theta_{x_{obs},k} - \theta_{x,k}}{\sigma_\theta} \right)^2 \quad (11)$$

ここで、 $n_s = S_k$  および  $n_a = D_i$  である。

第1のマップを生成した後、指定された蛍光造影剤を導入し、式(9)～(11)において $\mu_{a \rightarrow c}$ の代わりに $\mu_{a \rightarrow s}$ を代入することによって全吸着係数 $\mu_{a \rightarrow s}$ を

判定し、全吸着係数の第2のマップを得る。尚、 $\mu_{a \rightarrow s}$ は、 $\mu_{a \rightarrow c}$ と $\mu_{s \rightarrow s}$ の和であり、 $\mu_{a \rightarrow c}$ は、 $\mu_{a \rightarrow s}$ に直接比例し、 $\mu_{s \rightarrow s}$ は、 $\mu_{a \rightarrow s}$ の第2のマップに対する吸着係数の変化の差を判定することによってマッピングされる。

(25)

特表2000-500228

ことができる。この「差分マップ」を用いて、次に吸収量濃度に対応する画像を生成することができる。

他の代替実施例では、多数の光源変調周波数 $i$ の各々に応答して、放出を測定する。用いる異なる周波数の全数を $M$ で表す。この追加データを得るために、ループ220の繰り返しを、各周波数 $i$ についてインデックスが $m$ になるまで実行する。光源の数 $S_k$ および検出部位 $D_i$ は、それぞれ、 $k$ および $i$ をインデックスとする。この追加データを用いて、システム110によって得られる撮像結果の改良や、評価における検出部位数または励起源部位数の減少を図ることができる。この追加データに対応する代表的な効果関数は、以下の式(12)のように与えられる。

$$\chi_r^2 = \sum_{m=1}^{Mf} \sum_{k=1}^{Sk} \sum_{i=1}^{Di} [(M_{obs})_i - (M_m)_i / \sigma_M]^2 + [(\theta_{obs})_i - (\theta_m)_i / \sigma_\theta]^2 \quad (12)$$

蛍光降伏および寿命の他に、多重周波数方法(multi-frequency method)を用いて、関心のある他の光学特性をマッピングすることも可能である。正弦変調光源の他に、本発明は、パルス状または他の時間によって変化する(時変)励起光源を用いて動作ように改造することも、代替実施例では可能である。

図15は、本発明の他の実施例の光学システム410を示す。このシステムは、レーザ・ドライバ422、動作的に結合されているレーザ・ダイオード424、および基準周波数発生器426を有する変調光源420を含む。光源420は、組織模型400に変調光を送出するように構成され、該模型からの再放出光は、50mmレンズ432を通過して、可変利得の画像増感器(intensifier)430上で合焦する。画像増感器430は、光子を電子に変換するフォトカソード面(photo-

tocathode face)、電子信号をアバランシェ倍増(avalanche multiplication)によって倍増させる多チャネル・プレート(MCP: Multi\_Channel Plate)、および電子を光学画像に変換する熾光スクリーンを含む。好ましくは、増感器430

(26)

特表2000-500228

は、Litton Electronics, Inc., によって製造される製品群の内の高速増感器であり、フォトカソードおよびMCP間に、増幅器428からのDCバイアスおよびRF信号を印加することによって、変調を可能にする。例えば、増感器430からの画像の変調は、シンセサイザ426からの10MHz出力信号によって、レーザ・ダイオード424に位相ロックされる。レーザ・ダイオード424および画像増感器430を同じ周波数で変調することにより、燐光スクリーン上に定常状態画像が得られる。Gratton et al.の米国特許第5,213,105号は、この技術のある態様に関する別の背景を与える。燐光スクリーンからの画像は、干渉フィルタ433を通過し、150mmマクロ・レンズ436を通過して、電荷結合素子(CCD)カメラ434上で合焦する。カメラ434は、512x512アレイのCCD検出器を有し、対応する画素化された画像(pixelated image)を与えるように構成されている。カメラ434は、先に述べたプロセッサ160と同様の構成のプロセッサ460に、動作的に結合されている。

獲得した各画像にしたがって、プロセッサ460の制御の下で、周波数シンセサイザ452を用いて、画像増感器430の位相を0~260度の間の値にステップ的に変化させることによって、画像増感器430およびレーザ・ダイオード424間に位相遅延を導入する。画像増感器430およびレーザ・ダイオード424の利得変調は同じ周波数で行われるので、ホモダイン(homodynning)によって、位相に依存する定常的な燐光画像が増感器430上に得られる。好ましくは、シンセサイザ452およびプロセッサ460間の制御は、従来からのGPIBインターフェースによって得るようにする。画像増感器430の燐光スクリーンからの画像は、各位相遅延毎に集められる。次に、位相遅延が徐々に大きくなる画像を用いて、励起光および模型400からの再放出光間の位相シフトおよび強度変調率のマップを生成する。干渉フィルタまたは適切な光学フィルタを適用することによって、励起光から選択的に放出光を分離し、測定することができる。カメラ434の出力は、プロセス210を用いて、プロセッサ460によって処理す

ることが出来る。

(27)

特表2000-500228

次に、以下の具体例1～3を参照しながら、更に本発明を説明する。これらの例は性質上例示的であり、限定的なものではないことは理解されよう。例1～3は、プロセス210のコンピュータ・シミュレーションを含む。この種のシミュレーションは、組織のシミュレーションを含み、当業者に蛍光分光撮像の性能を実証する手段として受け入れることができるものである。これらの例は、以下の表2の条件の下で、 $\theta_0$ および $M_0$ について拡散方程式(1)および(2)を解くことによって得られたシミュレーション値を用いる。

表 2

| 事例  | $\mu_{ax-c}$<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\mu_{am}$<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\mu_{sx}$<br>又は<br>$\mu_{sm}$<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\tau$<br>(背景)<br>(ns) | $n\mu_{sx-m}$<br>(背景)<br>(mm <sup>-1</sup> ) | AC強度対<br>数内のガウ<br>ス・ノイズ<br>$\sigma M$ | 位相内の<br>ガウス・<br>ノイズ<br>$\sigma \theta$ (度) |
|-----|-------------------------------------|-----------------------------------|---|------------------------|--|---------------------------------------|--|
| 5.1 | 0.0                                 | 0.0                               | 1.0   | 10.0                   | $1.0 \times 10^{-5}$                         | 0.01                                  | 0.1  |
| 5.2 | $1.0 \times 10^{-5}$                | 0.0                               | 1.0   | 10.0                   | $1.0 \times 10^{-5}$                         | 0.01                                  | 0.1  |
| 5.3 | 0.0                                 | 0.0                               | 1.0   | 10.0                   | $1.0 \times 10^{-5}$                         | 0.01                                  | 1.0  |

本例は、直径100mmの図3の組織模型300のシミュレーションを行う。 $\theta_0$ および $M_0$ は、周囲に位置する4つの変調光源S1～S4に応答する、図3のD1～D20検出部位の各々において計算した。励起光変調周波数 $f$ は150MHzでシミュレーションを行った。拡散方程式(1)および(2)を解いて、検出部位および光源部位の種々の組み合わせに対応する、80個の $\theta_0$ および $M_0$ のシミュレーション値を得た( $S_k * D_i = 4 \times 20 = 80$ )。 $\theta_0$ における0.1度(即ち、自由1度)および $M_0$ における1%の標準偏差を有するガウス・ノイズを、拡散方程式の解に重ね合わせた。適応化したMUDPACKルーチンを用いて、SunSparc10コンピュータ上で、拡散方程式(1)および(2)を解いた。こうして得られたデータ集合を、例1～例3に対するプロセス210のシミュレ

(28)

特表2000-500228

ーション入力データとして用いた。その結果を、以下の表3および表4に示す。

表 3

| 事例  | 領域、物体1<br>(mm <sup>2</sup> ) | 位置、物体1<br>(x, y) (mm, mm) | 領域、物体2<br>(mm <sup>2</sup> ) | 位置、物体2<br>(x, y) (mm, mm) |
|-----|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| 5.1 | 706.0 (予測)                   | (60,60) (予測)              | 適用不可                         | 適用不可                      |
|     | 742.2 (既得)                   | (60.8,58.5) (既得)          | 適用不可                         | 適用不可                      |
| 5.2 | 706.0 (予測)                   | (60,60) (予測)              | 適用不可                         | 適用不可                      |
|     | 703.1 (既得)                   | (59.4,58.3) (既得)          | 適用不可                         | 適用不可                      |
| 5.3 | 314.1 (予測)                   | (32.3,67.7) (予測)          | 314.1 (予測)                   | (67.7,32.3) (予測)          |
|     | 381.0 (既得)                   | (34.0,67.7) (既得)          | 342.0 (既得)                   | (65.0,35.0) (既得)          |

表 4

| 事例  | $\eta \mu_{a \rightarrow m}$ (物体)<br>(mm <sup>-1</sup> ) | $\tau$ (物体)<br>(ns) |
|-----|--|---------------------|
| 5.1 | $1.0 \times 10^{-3}$ (予測)                                | 1.0 (予測)            |
|     | $0.93 \times 10^{-3}$ (既得)                               | 1.03 (既得)           |
| 5.2 | $1.0 \times 10^{-3}$ (予測)                                | 1.0 (予測)            |
|     | $0.8 \times 10^{-3}$ (既得)                                | 0.7 (既得)            |
| 5.3 | (左上の物体)  | (左上の物体)             |
|     | $1.0 \times 10^{-3}$ (予測)                                | 1.0 (予測)            |
|     | $2 \times 10^{-3}$ (予測)                                  | 4.1 (予測)            |
|     | (右上の物体)  | (右上の物体)             |
|     | $2.0 \times 10^{-3}$ (予測)                                | 2.0 (予測)            |
|     | $1.8 \times 10^{-3}$ (予測)                                | 3.5 (予測)            |

## 例 1

例1は、非蛍光発色団による、吸収のない場合の蛍光降伏および寿命を再構成

(29)

特表2000-500228

する。本例のための実験データをシミュレートするために、背景および異質部分302に対する蛍光降伏 ( $\eta_{\mu_{ax-0}}$ ) を、それぞれ、 $1 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \text{ m}^{-3}$  および  $1 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \text{ m}^{-3}$ 、そして背景および異質部分302に対する蛍光寿命 ( $\tau$ ) を、それぞれ、10 ns および 1 ns に選択した。ループ220の実行の間、異質部分302の位置や背景の蛍光特性等の先見的知識を想定せず、 $1 \times 10^{-3}$  および 10 ns という均一の推測値を、それぞれ、蛍光降伏 ( $\eta_{\mu_{ax-0}}$ ) および寿命 ( $\tau$ ) に与えた。二次元の  $17 \times 17$  格子では、50回未満のループ220の繰り返し (SunSparc10上での計算時間は2時間) で収束に達した。シミュレートされた物体が占める格子点における  $\eta_{\mu_{ax-0}}$  および  $\tau$  の平均値は、50回以内の繰り返しで、 $\eta_{\mu_{ax-0}} = 0.93 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \text{ m}^{-3}$  および  $\tau = 1.03 \text{ ns}$  の場合が、図8および図9にそれぞれ示されている。図10および図11は、それぞれ  $\eta_{\mu_{ax-0}}$  および  $\tau$  のマッピングされた値から再構成された画像を示し、予測画像を表す。画像は、例1～例3における補間によって平滑化が施されており、非物理的に高い値を有していたが、物理的に達成可能な範囲の値に包囲されていた疑似点を除去した。これらの疑似値は、ループ220のシミュレーションから得られた、平均背景蛍光降伏および寿命で置き換えた。

シミュレートされた背景が占める格子点における  $\eta_{\mu_{ax-0}}$  の平均値は、50回以内の繰り返しで、 $9 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \text{ m}^{-3}$  に収束した。背景の値は5.4 ns に収束する。最終画像の初期推測値に対する依存性を、( $\eta_{\mu_{ax-0}}$ ) および寿命 ( $\tau$ ) に対して  $1 \times 10^{-3} \text{ m}^3 \text{ m}^{-3}$  および 10 ns という初期均一推測値を与えることによって検査した。その結果、図10および図11において得られたものと同様の画像が得られた。

異質部分302の位置は、 $\eta_{\mu_{ax-0}}$  のピーク値の35% (任意に選択) よりも  $\eta_{\mu_{ax-0}}$  が高い格子点全てから成るものとして識別された (図10)。識別された物体の格子点全ての座標の平均は、位置 (60, 8, 58, 5) であり、実験データをシミュレートするために用いた位置 (60, 60) に近い値である。表

3に纏めたように、識別のための我々の任意の定義に基づく異質部分の面積は、

(30)

特表2000-500228

7.2 mm<sup>2</sup>であり、我々のシミュレートした実験データを生成するために用いたものに近い。

## 例2

例2は、組織を真似るように構成された発色団吸収のシミュレーションによって、蛍光降伏および寿命を再構成する。均一背景発色団吸収係数 $\eta\mu_{\text{ax},\text{u}}$ に $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ を用いて、シミュレートされた実験データを生成したことを除いて、例1において記載したものと同一隠された異質部分ならびに光学特性およびシミュレーション機器を用いた。励起光伝搬は、画像再構成のためには用いなかったが、この光学特性を考慮した。これは、生理学的条件の下で逆画像再構成のための可能な限り最良の性能を評価することが知られている。蛍光降伏( $\eta\mu_{\text{ax},\text{u}}$ )、および寿命( $\tau$ )の二次元再構成空間マップを、図12および図13にそれぞれ示す。表3に示したように、 $\mu_{\text{ax},\text{u}}$ に基づく我々の基準による物体の位置の平均値は、実験データをシミュレートするために用いた条件と一致する、位置(5.9, 4, 5.8, 3)として得られた。識別のための任意の定義に基づく異質部分の寸法( $\eta\mu_{\text{ax},\text{u}}$ がその最大値の35%よりも高い格子点全て)は7.03 mm<sup>2</sup>であり、これは、我々がシミュレートした実験データを生成するために用いたものと近い値である。シミュレートされた物体が占める格子点における $\mu_{\text{ax},\text{u}}$ および $\tau$ の平均値は、50回以内の繰り返しで、 $\mu_{\text{ax},\text{u}} = 0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ および $\tau = 0.7 \text{ ns}$ に収束した。これらは、シミュレートした実験データ(表3参照)を生成するために用いた値と一致する。シミュレートされた背景が占める格子点における $\mu_{\text{ax},\text{u}}$ および $\tau$ の平均値は、50回以内の繰り返しで、例1について報告したものと同様の値に収束した。

## 例3

例3は、組織模型(図3には示されていない)に、2つの異質部分が隠された場合をシミュレートしたものである。この場合、物体1および2について、蛍光降伏 $\mu_{\text{ax},\text{u}}$ を、それぞれ、 $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ および $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ に選択し、異質

部分に対する寿命 $\tau$ をそれぞれ1 nsおよび2 nsに選択した。これを用いて、例



(31)

特表2000-500228

1に記載したものと同一光学パラメータを用いた。また、 $17 \times 17$  格子の代わりに、 $33 \times 33$  格子を用いた。降伏のマッピングに対応する画像を図14に示す。

この明細書において引用した全ての刊行物および特許出願書類は、個々の刊行物または特許出願書類各々が、具体的かつ個別的に、その言及によって本願に含まれることが示されたかのように、この言及によって本願にも含まれるものとする。本発明について図面および上述の説明において詳細に示しかつ記載したが、これらは性質上限定ではなく例示的に解釈すべきものであり、好適実施例のみについて示しかつ記載したこと、および本発明の精神に該当する変更や改良は全て保護対象となることを望むことは理解されよう。

(32)

特表2000-500228

【図1】

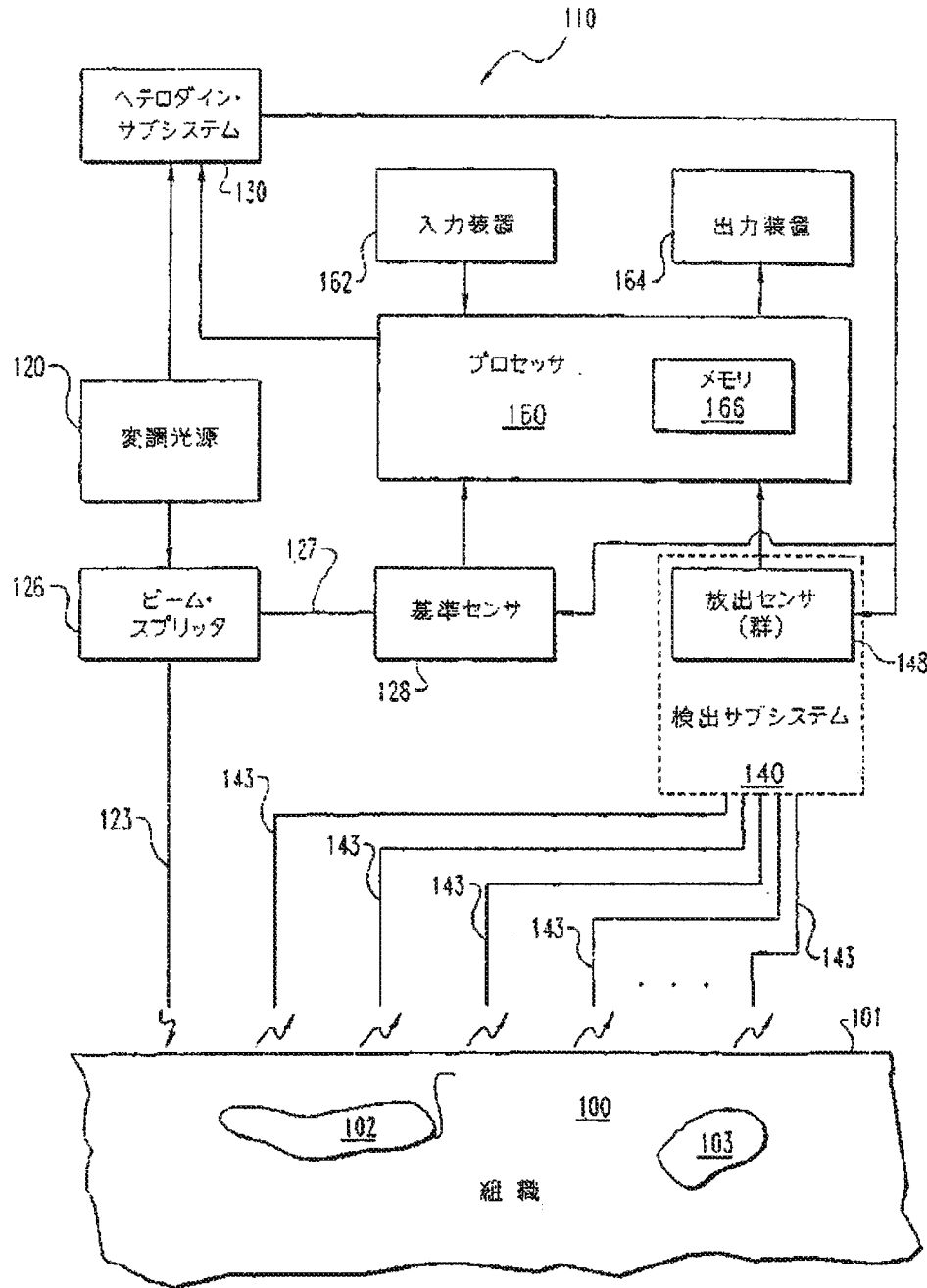


Fig. 1

(33)

特表2000-500228

【図2】

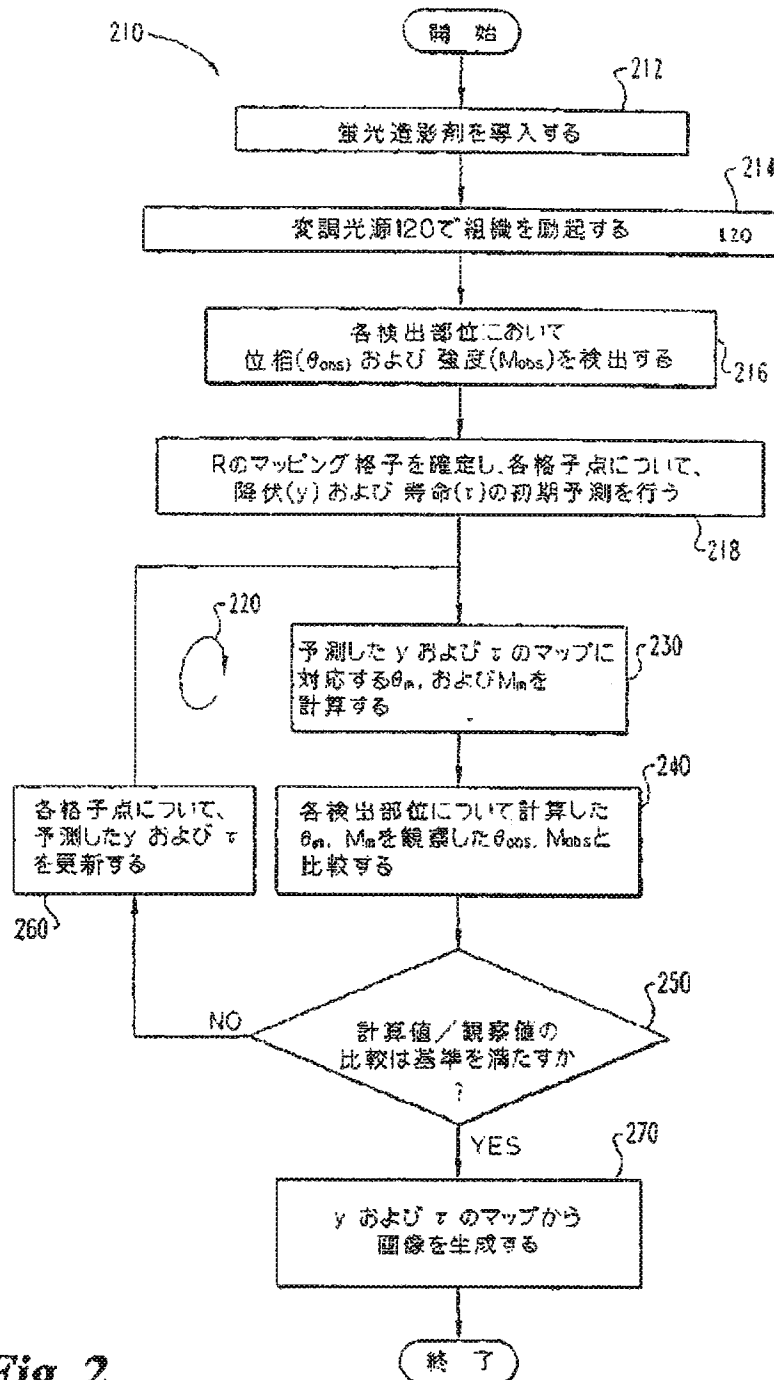
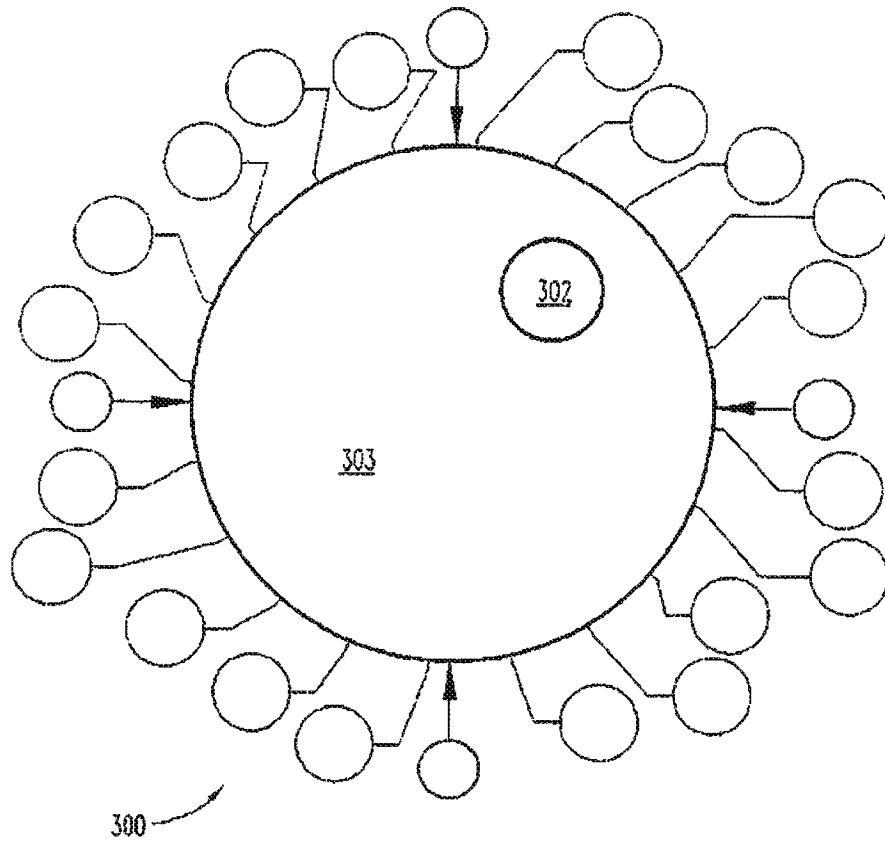


Fig. 2

(34)

特表2000-500228

【図3】



**Fig. 3**

(35)

特表2000-500228

【図4】

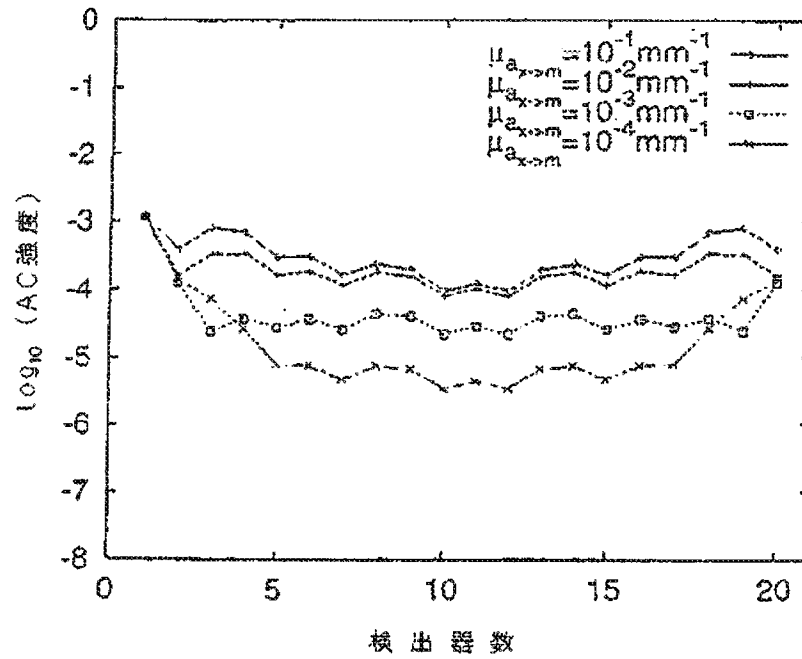


FIG. 4

(36)

特表2000-500228

【図5】

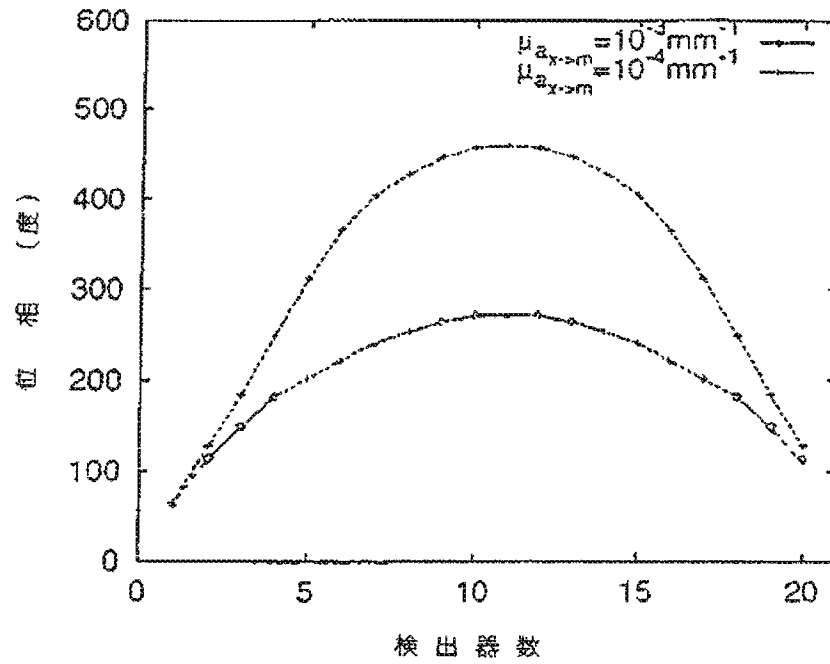


FIG. 5

(37)

特表2000-500228

【図6】

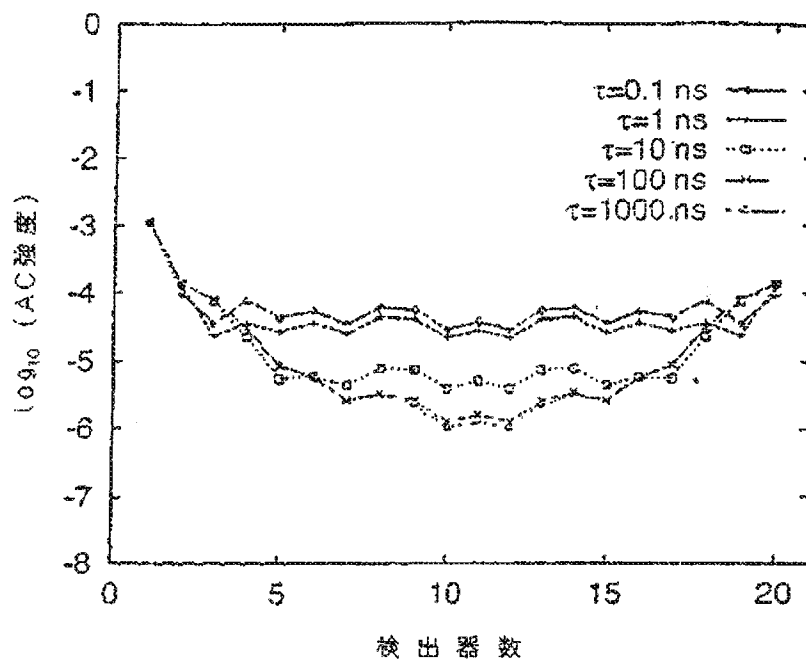


FIG. 6

(38)

特表2000-500228

【図7】

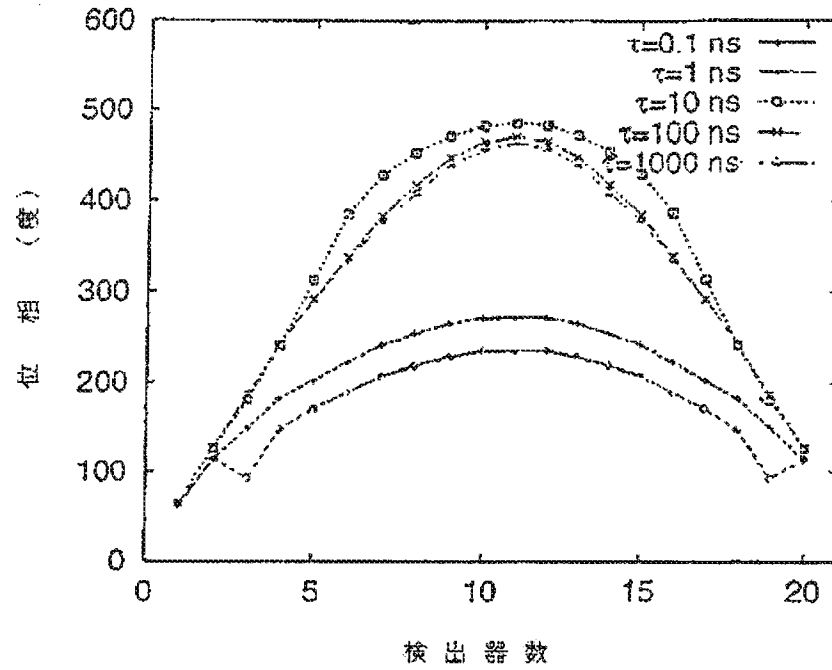


FIG. 7



(39)

特表2000-500228

【図8】

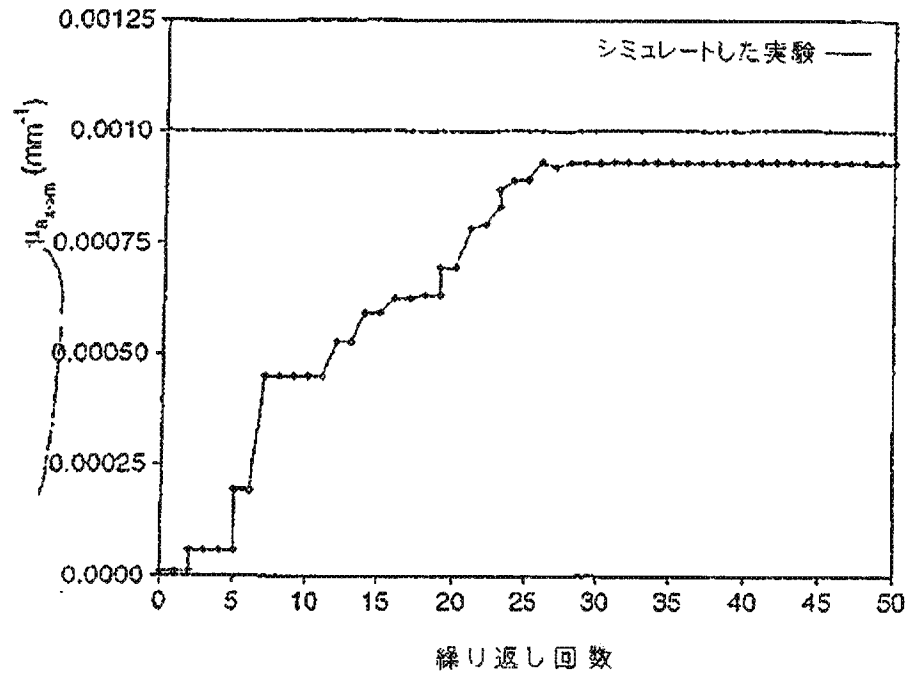


FIG. 8

(40)

特表2000-500228

【図9】

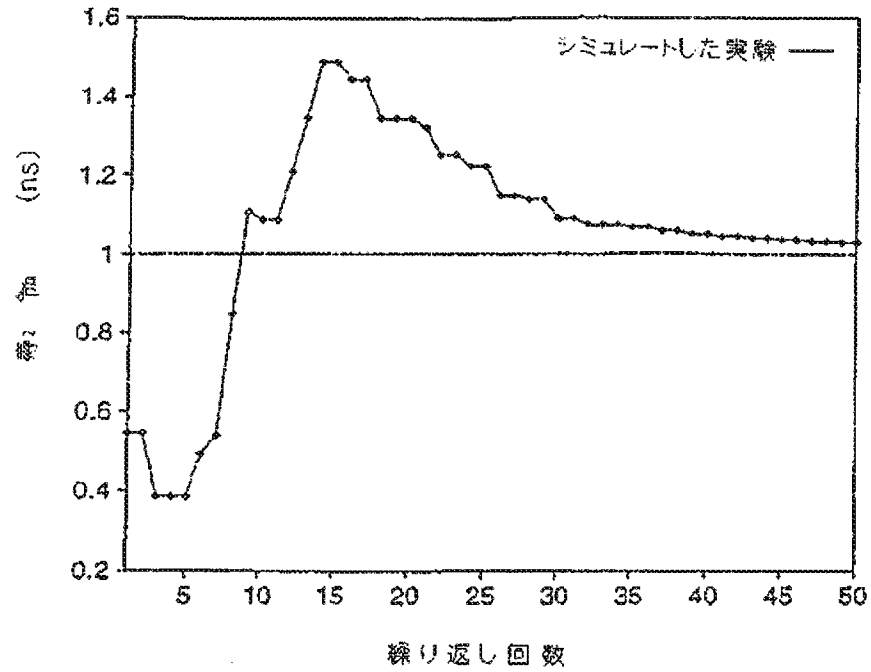


FIG. 9

(41)

特表2000-500228

【図10】

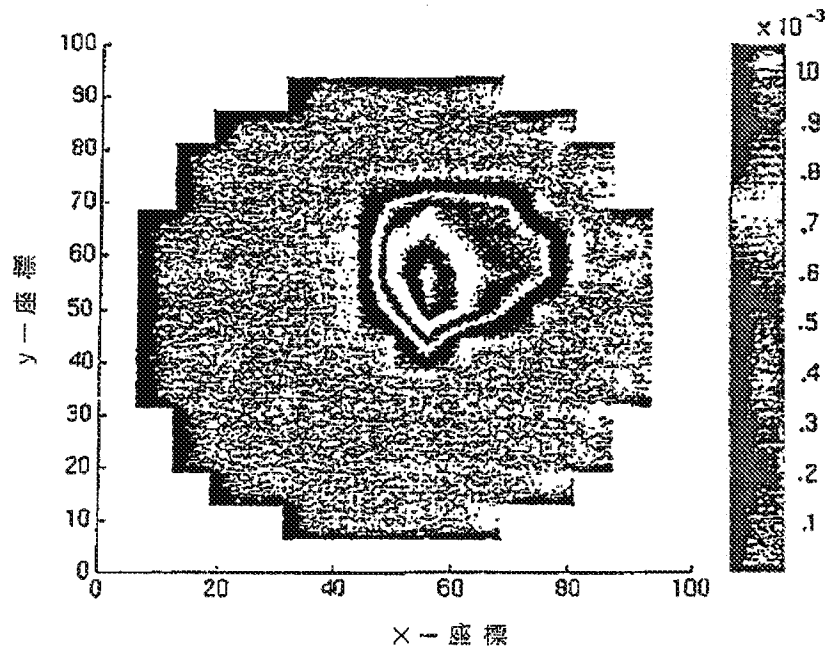


FIG. 10

(42)

特表2000-500228

【図11】

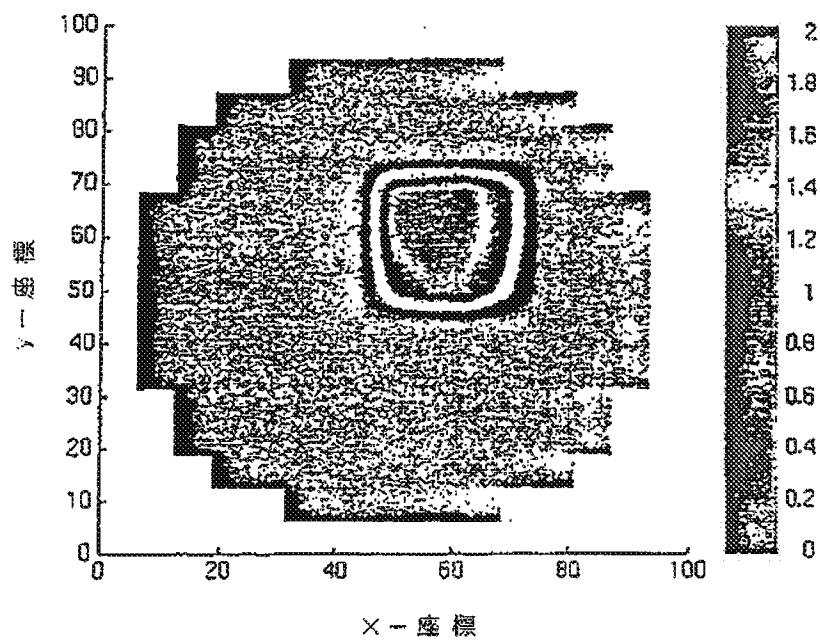


FIG. 11

(43)

特表2000-500228

【図12】

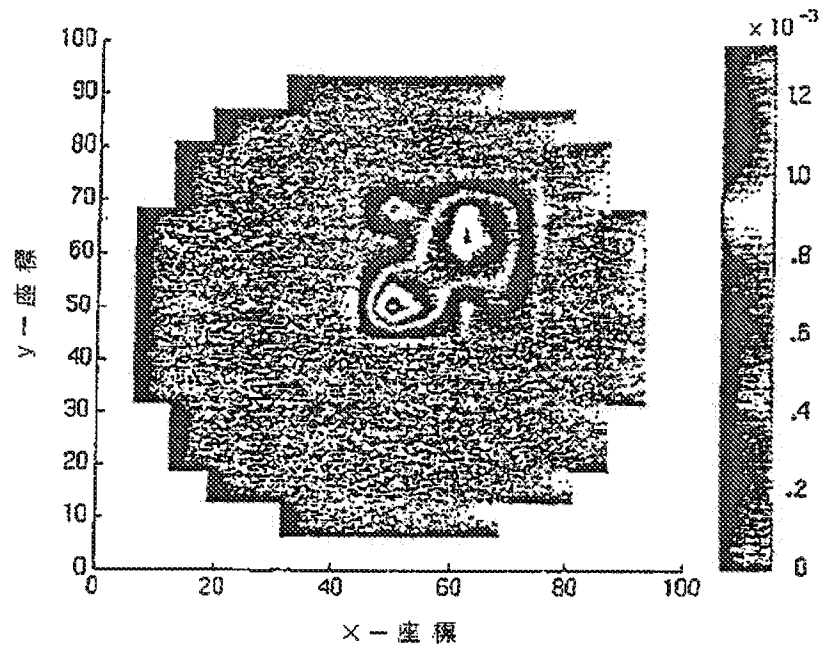


FIG. 12

(44)

特表2000-500228

【図13】

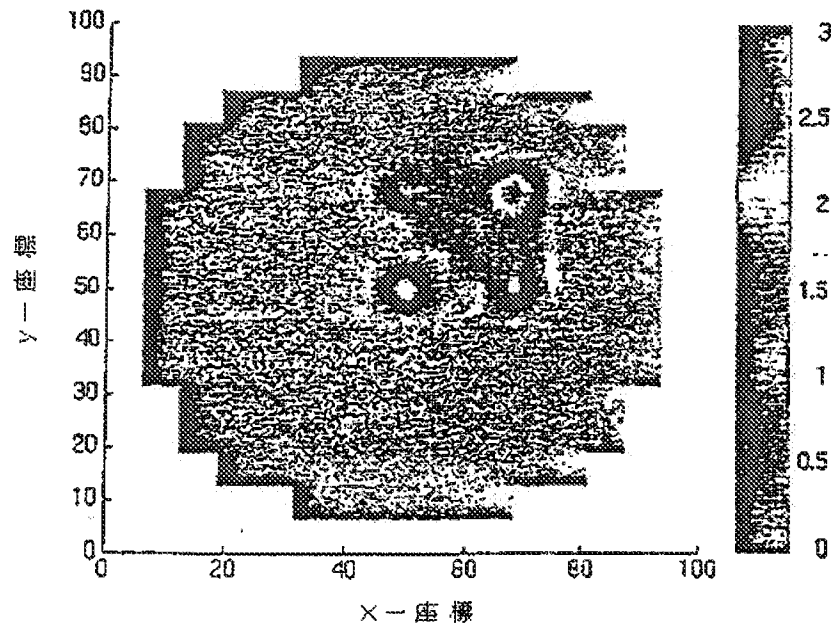


FIG. 13

(45)

特表2000-500228

【図14】

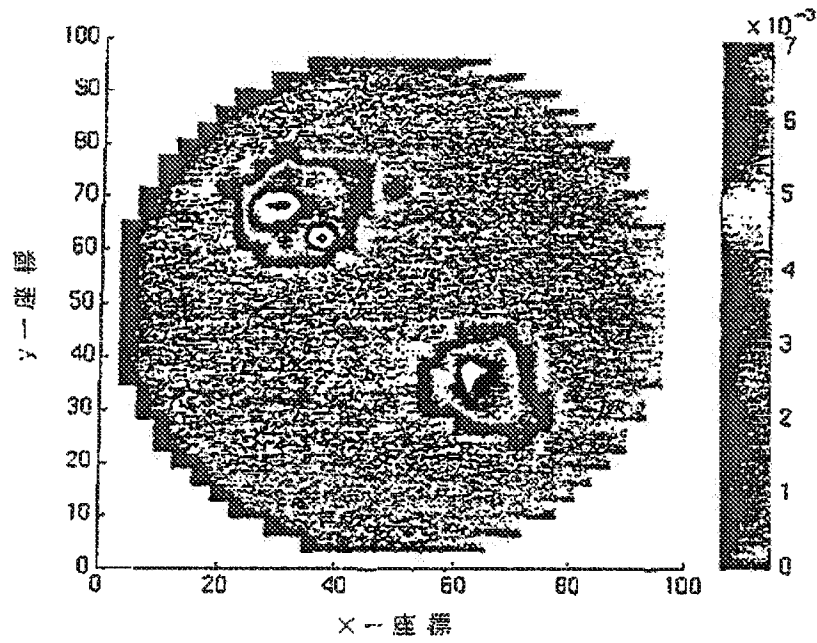


FIG. 14

(46)

特表2000-500228

【図15】

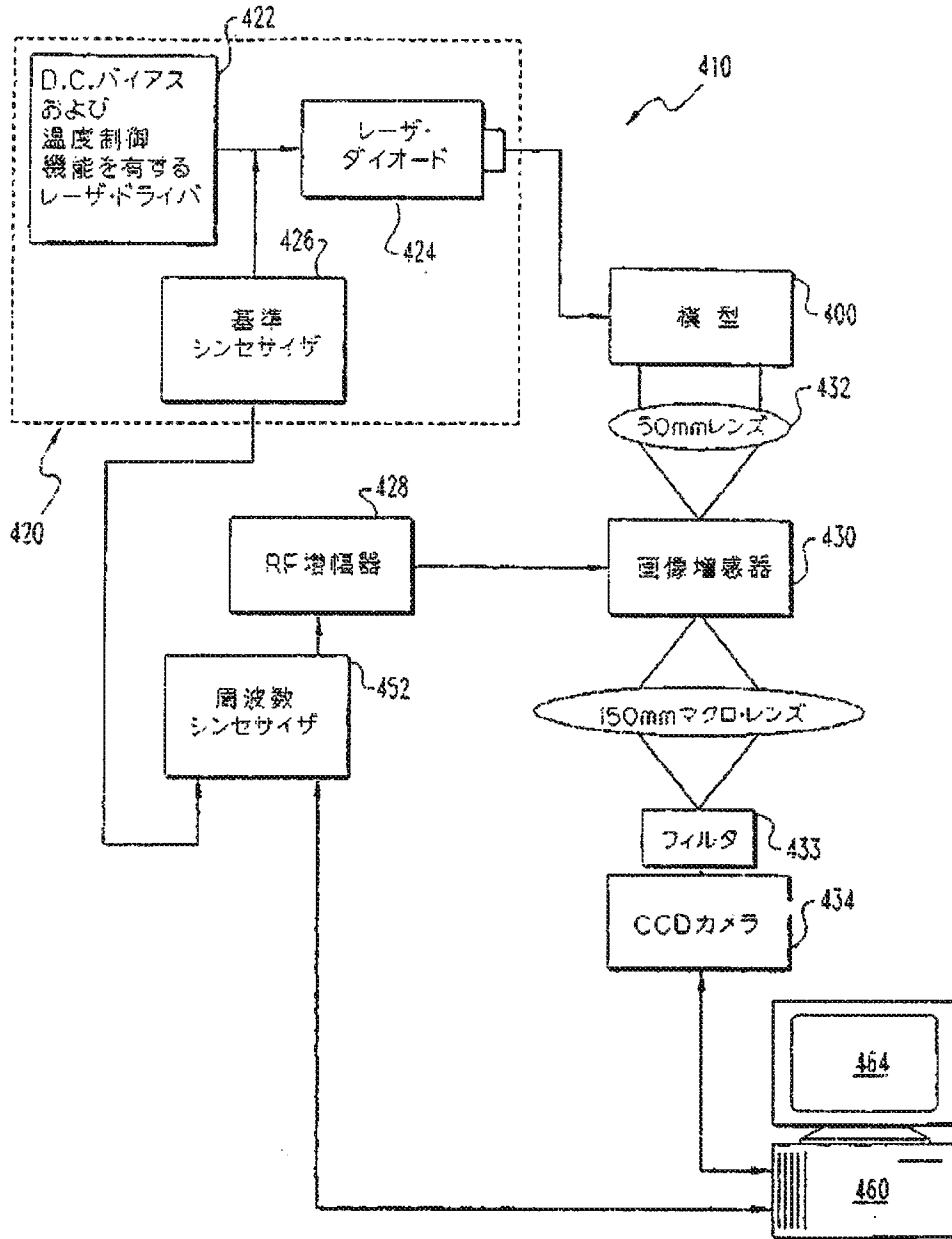


Fig. 15



(47)

特表2000-500228

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |  | I. national application No.<br>PCT/JP96/13658   |
|--|--|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>IPC(6) : G01N 21/64<br>US CL : 250/458.1<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |   |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : 250/458.1, 461.1, 461.2<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)   |  |   |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |  |   |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.   |
| X<br>--<br>Y   | US 5,340,991 A (FRANSEN et al) 23 August 1994, col. 1, lines 23-32.                | 1-4, 6<br>-----<br>5, 7, 13, 20, 25   |
| X<br>--<br>Y   | US 5,022,757 A (MODELL) 11 June 1991, col. 4, line 65-<br>col. 6, line 33.         | 8, 9, 11, 12,<br>14, 17, 18, 19<br>-----<br>10, 13, 15, 16,<br>20-26                                    |
| Y  | JP 2-268256 A (HAMAMATSU PHOTONICS K.K.) 01<br>November 1990, Fig. 1.              | 5, 7, 10, 15,<br>16, 21-28  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.  |  |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"D" document or deriving to an oral disclosure, use, exhibiting or other means<br>"T" document constituting part of the background art but later than the priority date claimed<br>"I" later document published after the international filing date or priority date not now in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"A" document member of the same patent family |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>13 NOVEMBER 1996  |  | Date of mailing of the international search report<br>19 NOV 1996                                       |
| Name and mailing address of the ISA/IJS<br>Commissioner of Patents and Trademarks<br>Box PCT<br>Washington, D.C. 20231<br>Facsimile No. (703) 305-3230   |  | Authorized officer<br>CONSTANTINE HANNAHER <i>Handwritten signature</i><br>Telephone No. (703) 308-4850 |

Form PCT/ISA/219 (second sheet) (July 1992)

JP 2000-500228 A5 2004.9.9

【公報種別】 特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
【部門区分】 第6部門第1区分  
【発行日】 平成16年9月9日(2004.9.9)

【公表番号】 特表2000-500228(P2000-500228A)  
【公表日】 平成12年1月11日(2000.1.11)  
【出願番号】 特願平9-510471  
【国際特許分類第7版】

G 0 1 N 21/64

A 6 1 B 5/00

A 6 1 B 10/00

【F I】

G 0 1 N 21/64 Z

A 6 1 B 5/00 1 0 1 A

A 6 1 B 10/00 E

【手続補正書】  
【提出日】 平成15年8月25日(2003.8.25)  
【手続補正1】  
【補正対象書類名】 特許請求の範囲  
【補正対象項目名】 特許請求の範囲  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】

(3)

JP 2000-500228 A5 2004.9.9

手 続 補 正 書

平成15年 8月25日

特許庁長官 殿



1. 事件の表示

平成 9 年特許願第510471号

2. 補正をする者

名 称 ザ・テキサス・エイ・アンド・エム・ユニバーシティ・  
システム

3. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区  
ユアサハラ法律特許事務所

電 話 3270-6641~6646

氏 名 (8970) 弁理士 社 本 - 大



4. 補正により増加する請求項の数 21

5. 補正対象書類名

請求の範囲

6. 補正対象項目名

請求の範囲

7. 補正の内容

別紙の通り



力 式 登 査 ( 登 査 )

(3)

JP 2000-500228 A5 2004.9.9

(別 紙)

# 請 求 の 範 囲

1. 物質を画像化する方法において、
  - (a) 表面下に異質組成を有する光散乱物質の前記表面を、光源からの励起光に露出させるステップと、
  - (b) ステップ(a)により前記物質から放出される蛍光放出を検出するステップと、
  - (c) 前記物質の蛍光特性の空間変動の推定値を確定するステップと、
  - (d) 前記推定値の関数として、計算上の放出を決定するステップと、
  - (e) 前記計算上の放出を、ステップ(b)において検出された放出と比較して、誤差を検出するステップと、
  - (f) 前記蛍光特性の空間変動の修正推定値を与えて、前記誤差が所望の最小値に到達するまで、ステップ(d)～(f)を繰り返すステップと、
  - (g) 前記修正推定値から前記物質の画像を生成するステップであって、前記物質の前記異質組成に対応する画像を生成するステップとからなることを特徴とする方法。
2. 請求項1記載の方法において、該方法は更に、蛍光造影剤を前記物質に導入するステップを含むことを特徴とする方法。
3. 請求項1記載の方法において、ステップ(f)は、ヤコブ行列を用いるステップを含むことを特徴とする方法。
4. 請求項1記載の方法において、前記計算上の放出は、拡散方程式の関数として決定されることを特徴とする方法。
5. 請求項1記載の方法において、ステップ(e)は、前記計算上の放出の強度及び位相を、ステップ(b)において検出された放出の強度及び位相と比較するステップを含むことを特徴とする方法。
6. 請求項1記載の方法において、前記物質は蛍光造影剤を含み、該蛍光特性は、前記蛍光造影剤の蛍光量子効率、蛍光寿命、及び濃度の少なくとも1つの関数であることを特徴とする方法。
7. 請求項6記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光量子効率の関数であり、前記光源は所定の周波数で強度が変調され、ステップ(e)は、前記計算上の放出の交流(AC)強度及び位相を、ステップ(b)において検出された放出の強度及び位相と比較するステップを含み、ステップ(f)はヤコビ演算子を用いるステップを含み、前記計算上の放出は、前記物質内における光子流束率の関数として決定されることを特徴とする方法。
8. 異質組成を有し蛍光体を含む光散乱組織を撮像するためのシステムにおいて、

(4)

JP 2006-500228 A5 2004.9.9

(a) 前記蛍光体を励起させるように構成された光源であって、時間によって強度が変動する光源と、

(b) 前記光源からの光により前記組織から生じる多重散乱光の放出に対応する検出光信号を与えるように構成されたセンサと、

(c) 前記センサに結合されたプロセッサであって、前記検出光信号にตอบสนองして、前記組織の蛍光特性のレベルを表す複数の値を、位置の関数として与えるプロセッサであって、前記蛍光特性のレベルが、前記組織の異質組成により変化し、かつ、蛍光寿命、蛍光量子効率、蛍光収量、及び蛍光吸収度の内少なくとも1つに対応し、前記値の関数として画像信号を発生するように構成されたプロセッサと、

(d) 前記画像信号にตอบสนองして、前記組織の前記異質組成に対応する画像を提供する出力装置と

からなることを特徴とするシステム。

9. 請求項8記載のシステムにおいて、該システムは更に、複数の変調光源を備えていることを特徴とするシステム。

10. 請求項8記載のシステムにおいて、前記蛍光特性は、蛍光収量に対応することを特徴とするシステム。

11. 請求項8記載のシステムにおいて、前記センサは、前記組織の表面に沿った複数の位置において、前記放出を検出するように構成されていることを特徴とするシステム。

12. 請求項8記載のシステムにおいて、前記プロセッサは、計算上の放出と前記検出光信号から得られる測定による放出との比較から前記値を決定し、前記計算上の放出は、前記蛍光特性の推定空間変動の関数として判定され、前記計算上の放出と前記測定による放出との間の差が所望の最小値に到達するまで、前記推定変動を更新し、かつ前記比較を繰り返すことを特徴とするシステム。

13. 請求項8記載のシステムにおいて、前記光源はレーザ・ダイオードを含み、前記センサはCCDカメラを含むことを特徴とするシステム。

14. 請求項8記載のシステムにおいて、

前記プロセッサは、前記組織を通過した多重散乱光の伝播をモデル化した式から、前記値を決定するよう構成され、

前記光源の時間によって変動する強度は、所定の周波数での前記光源の強度変調を含んでおり、

前記蛍光特性は、前記光の放出の測定された振幅又は位相の少なくとも一方から、前記プロセッサによって決定されることを特徴とするシステム。

15. 組織を分析する方法において、

(a) 生物学的組織を、時間によって強度が変動する励起光に露出させて、該

励起光を前記組織から多重散乱させるステップと、

(b) 前記露出により前記組織から生じる多重散乱光の放出を検出するステップと、

(c) プロセッサを用いて、前記組織内の異なる複数の位置それぞれにおける蛍光特性の複数のレベルであって、組織の組成によって変動する複数のレベルにそれぞれ対応する複数の値を、前記放出の関数として決定するステップと、

(d) 前記値に応じて、組織組成変化の画像を生成するステップとからなることを特徴とする方法。

16. 請求項15記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光寿命、蛍光量子効率、蛍光収量、及び蛍光吸収度の少なくとも1つに対応していることを特徴とする方法。

17. 請求項15記載の方法において、該方法はさらに、前記組織内に外部から蛍光体を導入するステップを含むことを特徴とする方法。

18. 請求項ポイント計算部15記載の方法において、前記蛍光特性は、前記放出の強度に依存しないことを特徴とする方法。

19. 請求項15記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光体密度に依存しないことを特徴とする方法。

20. 請求項15記載の方法において、前記蛍光特性は、前記組織の代謝特性により変動することを特徴とする方法。

21. 請求項15記載の方法において、前記決定するステップは、(i) 前記値の推定値を確定するステップと、(ii) 計算上の放出を前記推定値の関数として提供するステップと、(iii) 前記計算上の放出を前記検出するステップで得られた放出と比較して誤差を検出する比較ステップと、(iv) 前記誤差の関数として、前記蛍光特性の修正推定値を得るステップとからなることを特徴とする方法。

22. 請求項15記載の方法において、前記露出するステップは、時間によって強度が変動する異なる複数の周波数の光源で、前記組織を励起するステップを含み、前記値は、前記異なる複数の周波数の関数として決定されることを特徴とする方法。

23. 請求項15記載の方法において、前記決定するステップは、組織の多重光散乱の振る舞いをモデル化した数学的関係から、前記値を決定することを特徴とする方法。

24. 請求項23記載の方法において、前記数学的関係は、多重散乱光の拡散式の近似に対応していることを特徴とする方法。

25. 請求項23記載の方法において、前記励起光は、所定の周波数で強度が変調されており、前記決定するステップは、前記励起光に関しての前記放出の測定された振幅及び位相の少なくとも1つを決定するステップを含んでいるこ

とを特徴とする方法。

26. 組織を分析する方法において、

(a) 異質組成を有し光を散乱する生物学的組織に、蛍光剤を導入するステップと、

(b) 前記組織を、時間によって強度が変動する光源からの光に露出させて前記蛍光剤を励起し、該誘起光を前記組織から多重散乱させるステップと、

(c) 前記露出により前記組織から生じる多重散乱光の放出を検出するステップと、

(d) プロセッサを用いて、前記組織内の異なる複数の位置それぞれにおける蛍光特性の複数のレベルであって、組織の異質組成によって変動する複数のレベルにそれぞれ対応する複数の値を決定することによって、前記放出から、前記組織全体にわたって蛍光特性を量子化するステップと、

(e) 前記値に応じて、前記組織の異質組成をマッピングするステップとからなることを特徴とする方法。

27. 請求項26記載の方法において、前記蛍光特性は、前記蛍光剤の吸収度に対応し、前記方法はさらに、前記導入するステップの前に、前記組織の吸収係数及び散乱係数に対応する複数の数値をマッピングするステップを含んでいることを特徴とする方法。

28. 請求項26記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光寿命、蛍光量子効率、蛍光収量、及び蛍光吸収度の少なくとも1つに対応していることを特徴とする方法。

29. 請求項26記載の方法において、前記蛍光特性は、前記放出の強度に依存しないことを特徴とする方法。

30. 請求項26記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光体密度に依存しないことを特徴とする方法。

31. 請求項26記載の方法において、前記量子化するステップは、(i) 前記値の推定値を確定するステップと、(ii) 計算上の放出を前記推定値の関数として提供するステップと、(iii) 前記計算上の放出を前記検出するステップで得られた放出と比較して誤差を検出する比較ステップと、(iv) 前記誤差の関数として、前記蛍光特性の修正推定値を得るステップとからなることを特徴とする方法。

32. 請求項26記載の方法において、前記量子化するステップは、組織の多重光散乱の振る舞いをモデル化した数学的關係から、前記値を決定することを特徴とする方法。

33 請求項32記載の方法において、前記数学的關係は、多重散乱光の拡散式の近似に対応していることを特徴とする方法。

34. 請求項26記載の方法において、該方法はさらに、前記蛍光特性の変動

(7)

JP 2009-500228 A5 2004.9.9

を検出することにより、生体内の前記組織の代謝特性をモニタリングするステップを含んでいることを特徴とする方法。

35. 組織を分析する方法において、

(a) 光を散乱する生物学的組織の吸収及び散乱特性に対応する第1の組の値を確定するステップと、

(b) 前記確定するステップの後に、前記組織に蛍光剤を導入するステップと、

(c) 前記導入するステップの後に、前記組織の吸収及び散乱特性に対応する第2の組の値を確定するステップと、

(d) 前記第1の組の値と前記第2の組の値とを対比して、前記組織への蛍光剤の吸収度をマッピングするステップと  
からなることを特徴とする方法。

36. 請求項35記載の方法において、該方法はさらに、前記組織の蛍光特性をマッピングするステップであって、該蛍光特性は、蛍光寿命、蛍光量子効率、及び蛍光収量の少なくとも1つに対応していることを特徴とする方法。

37. 請求項35記載の方法において、前記第1の組の値を確定するステップは、

前記組織を、光源からの強度が変調された励起光に露出して、該組織から前記励起光を多重散乱させるステップと、

前記露出するステップにより前記組織から多重散乱された放出を検出するステップと

からなることを特徴とする方法。

38. 請求項37記載の方法において、前記第1の組の値を確定するステップは、(i) 前記第1の組の値の推定値を提供するステップと、(ii) 計算上の放出を前記推定値の関数として決定するステップと、(iii) 前記計算上の放出を前記検出するステップで得られた放出と比較して誤差を検出する比較ステップと、(iv) 前記誤差の関数として、前記第1の組の値の修正推定値を提供するステップとからなることを特徴とする方法。

39. 請求項35記載の方法において、前記第2の組の値を確定するステップは、

前記組織を、光源からの強度が変調された励起光に露出して、該組織から前記励起光を多重散乱させるステップと、

前記露出するステップにより前記組織から多重散乱された放出を検出するステップと

からなることを特徴とする方法。

40. 請求項35記載の方法において、前記第2の組の値を確定するステップは、(i) 前記第2の組の値の推定値を提供するステップと、(ii) 計算上の放出を前記推定値の関数として決定するステップと、(iii) 前記計算上



(8)

JP 2000-500228 A5 2004.9.9

の放出を前記検出するステップで得られた放出と比較して誤差を検出する比較ステップと、(iv) 前記誤差の関数として、前記第2の組の値の修正推定値を提供するステップとからなることを特徴とする方法。

41. 異質組成を有し蛍光体を含んでいる、光を散乱させる組織を画像化するシステムにおいて、

- (a) 前記組織の蛍光体を励起する励起手段と、
- (b) 前記励起手段により前記組織から生じる蛍光放射に対応する光信号を検出する検出手段と、
- (c) 前記検出手段に接続されて前記光信号にตอบสนองするプロセッサであって、所定の最小の誤差が得られるまで、前記組織の量子化された蛍光特性の空間的分布を反復的に推定を行うことによって、出力信号を生成する手段を含んでいるプロセッサと、
- (d) 前記出力信号にตอบสนองして、前記組織の異質組成に対応する画像を提供する手段と

からなることを特徴とするシステム。

42. 画像化方法において、

- (a) 隠れた異質性を有する生物学的組織を、時間に応じて強度が変動する励起光に露出して、該組織から前記励起光を多重散乱させる露出ステップと、
- (b) 前記露出ステップによって前記組織から放出された光放出を検出するステップと、
- (c) 前記組織の多重散乱特性をモデル化した数学的関係に基づいて、前記光放射から、前記組織の蛍光特性のレベルの空間的変化をマッピングすることによって、隠れた異質性が露呈するように、前記組織を画像化するステップとからなることを特徴とする方法。

43. 請求項42記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光寿命、蛍光量子効率、蛍光収量、及び蛍光吸収度の少なくとも1つに対応していることを特徴とする方法。

44. 請求項42記載の方法において、前記露出ステップは、それぞれが異なる変調周波数であって強度変調された光源で前記組織を励起するステップを含み、前記値は、これら異なる変調周波数の関数として決定されることを特徴とする方法。

45. 請求項42記載の方法において、該方法はさらに、

- (d) 前記組織の蛍光特性の空間的変化に対応する第1の組の値を確定するステップと、
- (e) 前記確定するステップの後に、前記組織に蛍光剤を導入するステップと、
- (f) 前記導入するステップの後に、前記組織の前記蛍光特性の空間的変化に対応する第2の組の値を確定するステップと、

(9)

JP 2000-500228 A5 2000.9.9

(g) 前記第1の組の値と前記第2の組の値とを対比して、前記組織への蛍光剤の吸収度をマッピングするステップと  
からなることを特徴とする方法。

46. 請求項42記載の方法において、前記蛍光特性は、前記組織内に存在する蛍光体に特徴付けられており、前記蛍光特性のレベルは、多重散乱によって前記組織を通る光の一時的伝搬に対応する時間ベースの複数の値の関数として決定され、かつ、前記組織内の蛍光体の化学的相互作用によって変動することを特徴とする方法。

47. 請求項46記載の方法において、前記蛍光特性は、蛍光体密度に依存しないことを特徴とする方法。